



Por una UE más equitativa y unida

Von der Leyen apoya la 'UE de la salud'

En un evento virtual impulsado por el grupo de S&D en el Parlamento Europeo, se abordaron las principales fortalezas de la creación de una UE de la Salud. **Pág. 5**



Evaluación económica de IPTs

Un paso adelante en transparencia e inclusión. **Pág. 6**

CARTA DEL EDITOR
por Santiago de Quiroga

Llega la hora de innovar en la formación médica continuada **Pág. 4**

Test de COVID-19 en farmacias

Preparados, listos... ¿Ya?

Más de 4.200 farmacéuticos ya se han formado, o están en ello, para realizar pruebas rápidas **Pág. 13**

Madrid 'mete prisa' a Sanidad por su silencio: "Estamos perdiendo tiempo; nos urge una respuesta" **Pág. 13**



CLAVES GLOBALES

Santiago de Quiroga

Editor de El Global

@santidequiroya



#AES sobre los IPTs

Evaluación económica: colaboración y transparencia

Transparencia e inclusión. Estas son las dos palabras que, según la **Asociación de Economía de la Salud (AES)**, definen a los nuevos Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPTs). Desde su punto de vista, incluir los criterios de evaluación económica supone un gran paso en términos de transparencia, al igual que implicar a los agentes implicados en el proceso. Uno de los grandes retos destacados por la asociación se refiere a la **metodología para la evaluación económica**. "Será importante analizar cómo se compara la metodología propuesta (guía del grupo Génesis) con otras metodologías disponibles a nivel nacional e internacional",



Pilar Pinilla, de la junta directiva de la AES.

asegura la vocal de la Junta Directiva de la AES, **Pilar Pinilla Domínguez**. La AES avisa de que existen otras metodologías publicadas por las comunidades autónomas, como la Guía de Evaluación Económica y de Impacto Presupuestario, publicada por el **CatSalut**, que podrían tenerse en cuenta.

Innovaciones disruptivas

Además, y aunque el nuevo plan establezca un plazo de 90 días para disponer del IPT, la AES apunta a la posibilidad de que la evaluación económica

de los IPTs pueda no estar disponible en determinadas situaciones "dada la prioridad de realizar recomendaciones de forma ágil y alineada con la autorización de comercialización del medicamento por parte de los reguladores". Porque hay **innovaciones disruptivas** que necesitan de una mayor **agilidad** para su incorporación al sistema.

Con todo, queda por ver cómo este nuevo plan echa a andar. Los siete medicamentos que formarán parte del programa piloto demostrarán si este nuevo modelo supone un avance para todo el sector y aporta la agilidad y la transparencia necesaria.

#Test de antígenos

La farmacia, formada para hacer pruebas diagnósticas

Los ofrecimientos asistenciales de la farmacia nunca son improvisados. Siempre están respaldados por el compromiso humano y la capacitación técnica y científica de sus profesionales. También respecto al control de la pandemia, que exige la **anticipación como mejor respuesta**. A expensas de que el Ministerio de Sanidad se pronuncie sobre la realización de **test rápidos de COVID-19 en boticas**, los farmacéuticos se han adelantado. Ya lo viene haciendo su sociedad científica SEFAC desde



Los test de antígenos facilitarán la identificación de asintomáticos en las boticas.

mayo. Con la visión oportuna, puso entonces en marcha un curso específico de **realización e interpretación de pruebas diagnósticas** de SARS-Cov-2. Una actividad que ya han completado—o están en ello— más de 4.200 farmacéuticos y farmacéuticas de toda España, con las cifras aumentando diariamente.

Dudas sobre la capacitación

Si había dudas por parte de Fernando Simón sobre la dificultad de **interpretación** de los test en boticas, ya no debe haberlas. Junto a esta formación expresa, ¿sabe Simón que la carrera de Farmacia incluye la asignatura de "Análisis Clínicos" y que es una especialización del Grado en Farmacia? No se puede poner en duda la capacidad de esta red para contribuir a la **detección de casos positivos**. Solo en Madrid hay 1.700 farmacéuticos y farmacéuticas listos para realizar test rápidos y ayudar a identificar asintomáticos mientras **se espera la lenta respuesta del Ejecutivo central**. Ganando tiempo al (escaso) tiempo.

#Plan de cáncer

Un primer borrador en circulación que debe concretar más

El borrador del **Plan de Cáncer** ya se encuentra circulando entre las principales Sociedades Científicas del país. Siendo un plan, requiere de un planteamiento estratégico. Las primeras reflexiones de los expertos y expertas sobre el mismo se centran en la **excesiva recomendación teórica** en aspectos cruciales. Por ejemplo, hace

alusión a la "recomendación de implementar redes de investigación...". La crítica inicial es que no debe incluir recomendaciones tan generales, y debería entrar en cómo las redes van a establecerse y en qué ámbitos. Para eso, pueden contar con la aportación de muchos de estos **grupos de investigación** que ya están trabajando de manera cooperativa. En cuanto al **diagnóstico molecular** y la **medicina de precisión** el Plan o la Estrategia de cáncer debe ir más allá, según los expertos.

La moción "cáncer y covid-19"

Algunas recomendaciones, realizadas en sede parlamentaria, tienen la oportunidad de ser consideradas en el siguiente borrador y quedar reflejadas. Por ejemplo, la reciente **moción del pasado octubre** aprobada sin votos en contra. Ésta fue presentada por la senadora y portavoz en la comisión de sanidad, **Esther Carmona**. La moción instaba al Gobierno "en colaboración con las comunidades autónomas y en coordinación con los profesionales y asociaciones que los representan, y en el seno del Consejo Interterritorial del SNS, a elaborar un **Plan de Cáncer COVID-19**, y asimismo continuar actualizando la Estrategia en Cáncer del SNS que tenga en cuenta la **medicina genómica**, la **medicina personalizada** y de precisión y promueva la **investigación** en el cáncer".

#Vacuna contra la Covid-19

Reino Unido, Portugal y probablemente Francia, vacunarán en Farmacias

La experiencia francesa en la **vacunación de la gripe** confirma la labor de capilaridad de vacunación de las boticas galas. El éxito en términos de vacunaciones en

farmacias junto a dosis dispensadas hace pensar que las autoridades galas vacunarán contra la Covid-19 también en farmacias.

Éxito del plan de gripe

El éxito de los planes de vacunación de la gripe común en farmacias abre la puerta a que la mencionada estrategia para la Covid-19. En conjunto, las farmacias galas han dispensado o administrado un total de 11 millones de dosis de vacuna antigripal. El efecto que ha tenido este plan sobre la propia infraestructura sanitaria gala es evidente.



Las boticas francesas han cumplido las expectativas.

Otros países que también han incluido a las boticas en sus planes de vacunación de la gripe han sido **Reino Unido y Portugal**. Y también han decidido incorporar a las farmacias a los planes de vacunación frente a la Covid-19.

En España, la gripe bien

En España la vacunación de la gripe alcanzará un record histórico. No sabemos cómo habría afectado a la vacunación gripal la participación de las boticas. Por ello, su ausencia hasta ahora no permite vislumbrar que vaya a tener un rol activo en la vacunación de la Covid-19. Confiemos en que, a diferencia de esta campaña de la gripe, **no las echemos de menos** en la vacunación contra la **Covid-19**. Si tenemos suerte y las vacunas vienen en un número alto, la prioridad es **acelerar al máximo las vacunaciones**. Este escenario debería estar contemplado.

ELGLOBAL

Publicación de



wecare-u. healthcare communication group

Subdirectora: Marta Riesgo

Redacción: Alberto Cornejo (Redactor jefe de sección) Nieves Sebastián, Mónica Gail y Carlos Siegfried (Fotografía)

Presidente: Santiago de Quiroga

Vicepresidenta: Patricia del Olmo

Departamentos:

Cristina Fernández (Business Controller)

José Luis del Olmo (Área Financiera)

Paloma García del Moral (Directora Comercial)

Áreas: Rocio Gómez-Cano (Coordinación Editorial y Solutions)

Consejo de Administración:

Santiago de Quiroga (Presidente y Consejero Delegado), Borja García-Nieto y Vicente Díaz Sagredo

Dirección
C/ Barón de la Torre, 5, 28043 Madrid
Tf.: 91.383.43.24 Fax: 91.383.27.96

Depósito legal: M-2092-2000.
ISSN: 1576-0987

Impreme:
Rotomadrid SVP-288-R-CM

Todos los derechos reservados.

EDITORIAL

Test en las farmacias: ¿Ya?

Los farmacéuticos están listos para poder realizar test diagnósticos por antígenos. Más de 4.200 se han formado en este aspecto a la espera del "sí" del Ministerio de Sanidad

La farmacia está preparada y formada para realizar test de antígenos. Entonces, ¿a qué esperamos para avanzar en la estrategia diagnóstica frente a la COVID-19?

La posible realización de los test de antígenos en las farmacias se está convirtiendo en una especie de viaje largo de familia donde el "¿falta mucho? o el ¿ya?" se repite sin final hasta llegar al destino. Los farmacéuticos están preparados. Los profesionales llevan meses preparándose y formándose para poder realizar pruebas en sus boticas con total seguridad, avanzando así en la estrategia diagnóstica del país. Su principal sociedad científica SEFAC inició en mayo un curso específico en realización e interpretación de pruebas diagnósticas de SARS-Cov-2. Una actividad a la que ya se han apuntado más de 4.200 farmacéuticos y farmacéuticas de toda España. También los Colegios Oficiales de Farmacéuticos regionales, como el de Madrid, trabajan para certificar los establecimientos seguros y para que sus colegiados tengan la formación específica para la realización de estas pruebas.

Por tanto, todo está listo a falta simplemente de que el Ministerio de Sanidad dé luz verde al plan presentado por la Comunidad de Madrid para la realización de test de antígenos en las boticas. El documento remitido a Sanidad recoge los requisitos, tanto de espacios, seguridad, formación y gestión de residuos, que deberían asegurar las oficinas de farmacia para poder ofrecer estas pruebas. La realización de los test a base de toma de muestras por hisopo nasal se llevaría a cabo por los propios farmacéuticos, descartando así que fuesen otros sanitarios los que se desplazasen a las boticas. Estas pruebas estarían destinadas exclusivamente a pacientes asintomáticos de las zonas de alta incidencia de COVID-19 donde se pongan en marcha. Además, la participación será voluntaria y requerirá de formación específica.



Todos estos requisitos parecen suficientes para poner en funcionamiento este plan diagnóstico a las boticas. Entonces, ¿a qué espera Sanidad?. En tiempos de pandemia cada minuto cuenta, más si cabe cuando nos encontramos a pocos días del inicio de las festividades navideñas, con el aumento de movilidad y reuniones. Desde el inicio de la pandemia las organizaciones internacionales insisten en que la única solución para controlar al virus es ampliando el diagnóstico y asegurando el cumplimiento de las cuarentenas. ¿Realmente podemos permitirnos no implicar a las farmacias ya?

Objetivo: un sector farmacéutico europeo robusto

La COVID-19 llegó a principios de 2020 y puso patas arriba los sistemas sanitarios de todo el mundo. Puso sobre la mesa las fortalezas de estos sistemas, pero también las debilidades. Ahora, con la experiencia adquirida de esta crisis sanitaria sin precedentes, la Unión

Europea busca establecer una Estrategia Farmacéutica que consiga tapar los agujeros detectados, con el objetivo de alcanzar esa resiliencia en todo el territorio común. Uno de los principales objetivos de este plan no es otro que el de disponer de un sector farmacéutico robusto, que pueda responder a las demandas de todos los Estados miembro en cualquier situación crítica que se presente.

Y es que la descentralización de la producción farmacéutica hacia otros países como China o India ha erosionado por completo la capacidad de suministro de la eurozona. Lo pudimos observar en los meses más duros de la pandemia, donde la compra de productos sanitarios se convirtió en una especie de mercadillo sin normas, donde los países tenían que pujar para poder asegurar el acceso de sus ciudadanos a los productos de primera necesidad para hacer frente a la COVID-19.

Ahora, es momento de hacer Europa atractiva, de recuperar el tejido perdido y poder asegurar así el abastecimiento presente y futuro. Pero esto solo se conseguirá con inversión y, sobre todo, con incentivos que hagan de Europa el entorno perfecto para establecer los centros de producción.

El propio ministro de Sanidad, Salvador Illa, destacó esta necesidad durante su intervención en la reunión telemática con sus homólogos de los países de la Unión Europea, en el marco del Consejo EPSCO. El ministro reivindicó un equilibrio entre la industria y la competitividad del mercado y apostó por crear una Europa atractiva para los fabricantes de medicamentos y principios activos, así como para la industria farmacéutica en general. Pero, además, defendió la necesidad de asegurar los mismos requisitos y estándares en la fabricación en la UE para los fabricantes situados en terceros países. Será clave.

Es tiempo de trabajar en una Europa atractiva, que anime a las compañías a establecer su tejido productivo en la región. Solo así se asegura el suministro y el crecimiento económico



CARTA DEL EDITOR

FUTURA REGULACIÓN DE LA FMC

Llega la hora de innovar en la formación médica continuada



Santiago de Quiroga

Editor de El Global

@santidequiroya

El objetivo del Gobierno respecto a regular la **formación médica continuada** (FMC) se realiza en un entorno de grandes cambios. Más allá de la necesaria digitalización de congresos y encuentros antes presenciales, los cambios son más profundos.

Resulta una coincidencia temporal la **transformación** de la FMC (aún en sus inicios) y la **regulación** anunciada por la administración. Es evidente que la pandemia ha digitalizado la FMC, pero coincide con una nueva regulación o prohibición que aún **debe concretarse**.

Transparencia y apoyo de compañías

Existen viejas dudas para algunos representantes políticos ancladas en pasados en los que la **transparencia no existía**. En algunos círculos políticos recelan de las aportaciones de las compañías a la FMC. Es cierto que, en el pasado, no se han hecho las cosas todo lo bien que debieran. Pero las compañías llevan años anticipándose (en España y en el mundo) a la **necesaria transparencia** en sus aportaciones o transferencias de valor. De cualquier forma, hay que pensar en **transformar el modelo** evitando la suspensión de la formación, fruto de alguna regulación inminente. Algunos especialistas y representantes de sociedades científicas hablan de que España **podría perder años de capacitación y las sociedades científicas (SS.CC.) ser inviables**. Todo esto es evitable si la financiación de la

formación sigue siendo posible con un modelo privado, que es el que rige en España y en el resto del mundo.

¿Más regulación y más transparencia?

Sin duda, la necesaria formación asegura la **calidad de la atención sanitaria**. En algunas especialidades, la renovación del conocimiento se produce con una intensidad que no permite la falta de actualización en un trimestre. Es un proceso continuo. Pero para corregir un modelo se debe establecer **hacia dónde** se quiere ir y de **dónde partimos**. Por un lado, en sede parlamentaria se ha aclarado el fin perseguido con la PNL presentada por el Grupo Socialista. Ésta indica que el objetivo es "más financiación pública y más transparencia". La financiación pública no puede sustituir a medio plazo el alto coste de la FMC en España.

Por otro lado, si la transparencia actual no es suficiente, sería conveniente indicar qué aspectos concretos de ésta son mejorables.

Innovación en FMC

Mientras tanto, la FMC está inmersa en un proceso en el que la innovación está cogiendo las riendas. Conseguir el adecuado **nivel de interacción y atención** de los asistentes a un curso a través de la tecnología es un reto. El impedimento de las actividades presenciales ha **acelerado la incorporación de la tecnología**. Pero eso obliga a que nuevos proveedores que incluyen empresas como Telefónica, Vodafone, consultoras tecnológicas o escuelas de negocios ofrezcan fórmulas para el sector sanitario. Con todo, esta innovación seguirá necesitando de apoyo económico, que es lo que está precisamente cuestionado.



Cambio de modelo e incertidumbre

Sin recursos financieros no puede haber innovación en modelos de formación. La FMC está en el punto de mira de un **cambio de modelo que no termina de aclararse**, y que mantiene en la incertidumbre a las sociedades científicas en España. Deberíamos resolver estas dudas cuanto antes y ponernos a trabajar en una nueva forma, si es así, que contente a todos. Es necesario partir de un escenario de colaboración entre las compañías y las SS.CC. abierta y transparente, a gusto de la administración.

CON LA VENIA: Under the written laws of Spain ...



Jordi Faus

Abogado y socio de Faus & Moliner

@FausJordi

A veces, a los abogados, nos piden que estudiemos un tema y preparemos un dictamen. En el mundo anglosajón, a este tipo de documentos los llaman una "Legal Opinion". En España, tradicionalmente, los dictámenes concluyen con una frase del tipo "... esta es mi opinión que someto a cualquier otra mejor fundada en derecho". No puede negarse que es una fórmula de cortesía, que parte del reconocimiento de que en el mundo del derecho, muchas veces, las cosas no son blancas o negras, que los matices son importantes y que el criterio de otro colega o de la otra parte puede tener tanta o más validez que el propio. A muchos clientes, sin embargo, no les gusta recibir un dictamen que acabe diciendo esto. También es comprensible que no les guste. Al fin y al cabo, acuden a un abogado para que les informe sobre cómo pueden gestionar determinada iniciativa, para saber el motivo por el cual no pueden hacer algo o para saber cómo pueden hacerlo; y contestar con esta coletilla final causa inseguridad. En el mundo anglosajón, me parece que las "Legal Opinion" no admiten un final tan sutil. De hecho, en la mayor parte de los casos, cuando nos las solicitan, se nos pide que dictaminemos sobre la cuestión objeto de consulta exponiendo cual es el criterio aplicable "...under the written laws of Spain". Ahí es nada. Uno puede intentar matizar el texto del dictamen haciendo referencia a la jurisprudencia o incluso a la práctica administrativa; pero los argumentos centrales deben anclarse en las "written laws of Spain". Les ex-

plico todo esto para ilustrar lo importante que es disponer de un entorno jurídico adecuado para cualquier proyecto. El recientemente aprobado Real Decreto 957/2020 por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano es un buen ejemplo de una norma que aborda de forma innovadora la regulación de una actividad, siendo también cierto que presenta algunos puntos oscuros. Destaco, especialmente, que esta norma se haya querido introducir en los llamados programas de soporte a pacientes; porque en mi opinión lo hace de forma un tanto confusa e incompleta. Por otro lado, también les explicaba esto de los dictámenes por lo importante que es que, actualmente, las peticiones que nos llegan del mundo anglosajón requieran que nos apoyemos no sólo en las "written laws of Spain" sino también "...in any applicable Code of Practice". Los instrumentos de autorregulación, en el mercado en que operamos, han alcanzado prácticamente naturaleza legal, se han convertido en algo tan importante como las leyes o reglamentos; lo cual es reflejo del buen hacer de quienes los han impulsado y gestionado durante los últimos años y a la vez exige un elevadísimo nivel de responsabilidad en su redacción y aplicación. La nueva versión del Código de Buenas Prácticas de la Industria Farmacéutica 2021 de Farmaindustria es un magnífico ejemplo de un instrumento donde se ha intentado mejorar la regulación de ciertas situaciones. En el ámbito de los programas de soporte a pacientes, algo más de claridad no iría nada mal.

POLÍTICA

“La UE de la Salud es el siguiente paso para conseguir una Unión más sólida”

En un evento organizado por el grupo de S&D, la presidenta Von der Leyen instó a la unidad e igualdad en la UE

MÓNICA GAIL
Madrid

La pandemia de COVID-19 ha sido el empujón que necesitaba Europa para darse cuenta de la importancia de trabajar unidos y de forma coordinada. “Al principio de la crisis vimos cómo la UE no tenía mecanismos para responder a la emergencia sanitaria y se desató una carrera entre los países para comprar mascarillas, EPIs, respiradores o medicamentos”, señaló Iratxe García, eurodiputada y presidenta del grupo de S&D en el Parlamento Europeo, en el evento online ‘Por una UE de la Salud fuerte e inclusiva’ organizado por S&D.

A pesar de los desencuentros y el caos inicial, poco a poco se produjeron cambios en la Unión Europea. Y eso mismo quiso destacar Ursula von der Leyen, presidenta de la Comisión Europea. “Al principio Europa se encontró en una gran crisis de estancamiento: la incapacidad de avanzar. Pero algo estaba cambiando

en las instituciones europeas”, declaró la presidenta. Y destacó que se deben aprovechar las oportunidades y mejorar y aprender de los errores. “Hemos de contar con iniciativas europeas. Dos de cada tres europeos dicen que la UE debería ser capaz de lidiar con emergencias sanitarias; yo opino lo mismo”, afirmó. Y recalzó que la creación de una UE de la Salud es el siguiente paso para conseguir “una Unión más sólida”.

Una salud única e integral

Von der Leyen instó a la unidad e igualdad entre los Estados miembro: “Hablamos del enfoque de una salud única e integral. Al plantarle cara a la pandemia, los países europeos deberán estar preparados igual, con las mismas condiciones. Es por eso que queremos avanzar con esta Unión sanitaria. Aunque la salud es una



Salvador Illa
Ministro de Sanidad de España

“Hemos de recuperarnos de los años de austeridad de forma progresiva y mejorar la financiación de nuestros sistemas sanitarios”



competencia nacional a nivel de los Estados, hay mucho más que podemos hacer a escala europea aprovechando el potencial que ya hay en nuestros tratados”.

De este modo, según explicó la presidenta, la UE de la Salud deriva en tres conjuntos de iniciativas: estar más preparados y dar una mejor respuesta; dotar a las agencias europeas de mayor competencia; y tener una UE sanitaria que vaya más allá de las emergencias.

De hecho, indicó que se respondió a la crisis de 2008 con “una serie de respuestas de austeridad que han demostrado no ser eficaces”. Y es en la manera de respuesta donde radica una de las principales diferencias entre esta crisis pasada y la actual de la COVID-19: “Ahora tenemos una respuesta europea más sólida a nivel sanitario pero también a nivel financiero”. Y recordó que contamos con unos paquetes europeos de inversión coordinados entre

Lena Hallengren
Ministra de Sanidad de Suecia

“Hay que ver cómo reducir el impacto en salud Mental y ayudar desde la perspectiva emocional, no solo desde la económica”



Resiliencia del sistema sanitario

Para Salvador Illa, ministro de Sanidad de España, Europa va por buen camino. “La estrategia europea sobre vacunas es un primer paso hacia adelante. Reforzar las capacidades de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), del Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC), y del Comité de seguridad sanitaria, sería lo próximo para reforzar las políticas comunitarias europeas de la salud”, aseguró.

A pesar de la presión que la COVID-19 ha ejercido sobre UCIs y hospitales, el ministro considera que el sistema sanitario europeo ha respondido “bastante bien” a las necesidades de la población y “ha resistido bastante” considerando la envergadura de la pandemia.

Illá propuso establecer estándares europeos considerando las diferencias entre los países miembro, sin olvidar mejorar la inversión y aumentar los recursos en los sistemas sanitarios. “Me gustaría ver que se aumentara el presupuesto europeo para los sistemas sanitarios”, insistió.

los distintos países. “Hemos de recuperarnos de esos años de austeridad de forma progresiva y mejorar la financiación de nuestros sistemas sanitarios”, concluyó.

Resiliencia en Salud Mental

La pandemia no solo se ha reflejado en las complicaciones en UCIs y hospitales. La ministra de Sanidad de Suecia, Lena Hallengren, hizo hincapié en los problemas psicológicos. “Hay que ayudar desde la perspectiva emocional, no solo desde la económica”, dijo la ministra

“Las enfermedades mentales están al alza; hay que ver cómo reducir el impacto en Salud Mental”, insistió. A su juicio, el confinamiento ha hecho mucho daño, pues “cuando las personas están en casa, no necesariamente están en una casa segura”. En ocasiones, para las mujeres o para los niños, el hogar es precisamente “un lugar no seguro” y poder salir a la escuela o al trabajo es lo que les mantiene protegidos. “Tenemos mucho que aprender de esta pandemia para mejorar nuestros sistemas de salud”, sentenció la ministra Hallengren.

La evaluación económica de los IPTs: un gran paso de transparencia e inclusión en el sector

La Asociación de Economía de la Salud (AES) valora las novedades de los IPTs y la evaluación económica

DANIELA GONZÁLEZ

Madrid

La inclusión de criterios de evaluación económica en los Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPTs) es "un gran paso" de transparencia en la evaluación de medicamentos, así como contar con los diferentes agentes implicados, que supone un avance de inclusión en el sector. No obstante, estas oportunidades suponen un reto en sí mismas al coexistir con aspectos que pueden continuar mejorándose. Este es el mensaje que lanza la Asociación de Economía de la Salud (AES) en una entrevista con El Global, tan sólo una semana después de conocer cómo serán los nuevos IPTs del Sistema Nacional de Salud.

La vocal de la Junta Directiva de la AES, Pilar Pinilla Domínguez, señala que la especificación de criterios de selección y priorización "incorpora transparencia al proceso, pero también permite dar cabida a labores de Horizon Scanning para la evaluación de nuevos tratamientos de manera proactiva". En este sentido, la experta considera que establecer nodos con equipos multidisciplinares "añade rigor, robustez y consistencia en la evaluación de medicamentos".

Proceso de evolución

"Una de las dificultades que existía hasta ahora era la consistencia en la presentación de los IPTs cuando se valoraban medicamentos por parte de la Comisión Interministerial de Precios de Medicamentos (CIMP), o la falta de la evaluación económica de los IPTs en estos informes", ha explicado.

En este sentido, Pinilla indica que el nuevo planteamiento es un avance positivo. Esto se debe a que establece que todos los medicamentos tengan un IPT que incluya una evaluación económica antes, con el precio que solicita la empresa comercializadora, y después de la fijación



de precio y reembolso, con el precio final máximo para el SNS.

Posibles desafíos pendientes

A pesar de las oportunidades que puede proponer la iniciativa, desde la AES indican que "es importante evaluar y revisar de manera continua qué funciona y qué aspectos pueden continuar mejorándose".

El proceso de autorización de cada medicamento es un proceso complejo que requiere de diferentes etapas para su desarrollo. En este sentido, un "desafío pendiente" que destaca la vocal de la AES es la posibilidad de que la evaluación económica de los IPTs pueda no estar disponible en determinadas situaciones "dada la prioridad de realizar recomendaciones de forma ágil y alineada con la autorización de comercialización del medicamento por parte de los reguladores".

Por otra parte, los posibles complicaciones en la realización de una consulta pública con los agentes implicados es

otro de los desafíos que pueden quedar en el tintero para la AES. El nuevo plan permite añadir aportaciones de sociedades científicas, asociaciones de pacientes o industria farmacéutica, que contarán con un plazo de 10 días hábiles para llevarlo a cabo. Ante esta situación, Pinilla señala que "la necesidad de un proceso rápido y ágil, e involucrar a un mayor número de actores en el proceso", puede ocasionar posiciones de desequilibrio que pueden ser considerados desafíos futuros.

Comparación de metodologías

La evaluación económica propuesta para los Informes de Posicionamiento Terapéutico pone el foco en la guía elaborada por el Grupo Génesis de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) que sigue la metodología RAND/UCL.

Esta guía, tal y como asegura el propio grupo Génesis, incorpora recomendaciones para la redacción de aspectos clave como costes, evaluación crítica de

evaluaciones económica publicadas, selección del tipo de evaluación económica más apropiada, análisis de sensibilidad, cálculo del impacto presupuestario, de la población diana y de los resultados poblacionales en salud. También plantea un umbral de coste-efectividad a aplicar en los informes y definen los criterios de posicionamiento terapéutico en base a la razón de coste-efectividad incremental y al impacto presupuestario.

En este contexto, Pinilla señala que la metodología utilizada para IPTs es "clara y detallada", pero destaca que existen otras guías desarrolladas por Administraciones de las comunidades autónomas. Por ejemplo, la Guía de Evaluación Económica y de Impacto Presupuestario publicada por el CatSalut publicada en el 2014 por la Comisión para la Evaluación Económica e Impacto Presupuestario (CAIEP), y guías metodológicas internacionales.

Puerta abierta a colaboraciones

Asimismo, la experta de la AES ha calificado como "un reto ambicioso" a la posibilidad de realizar un IPT en 90 días, respondiendo a la prioridad de una toma de decisiones ágil y puntual.

En este sentido, Pinilla ha señalado que los proyectos pilotos que se llevarán a cabo "permitirán poner de manifiesto la factibilidad del proceso a la vez que identificar áreas de mejora".

Por ello, la Asociación ofrece su experiencia y conocimiento al Ministerio y a la Comisión Permanente de Farmacia en la implementación del nuevo plan para la consolidación de los IPTs.

"Los miembros de AES incluyen reconocidos profesionales en el campo de la evaluación de tecnologías sanitarias, incluyendo un enfoque interdisciplinar", ha subrayado Pinilla, quien destaca la presencia de socios de la AES que "forman parte del Comité Asesor para la Financiación de la Prestación Farmacéutica del SNS".

Sanidad estima un ahorro de 170 millones de euros con la nueva Orden de Precios de Referencia

MÓNICA GAIL

Madrid

El pasado 28 de noviembre, el Boletín Oficial del Estado (BOE) publicó la Orden del Ministerio de Sanidad por la que se actualiza el sistema de precios de referencia de los medicamentos en el Sistema Nacional de Salud (SNS).

En total, serán revisados los precios de 16.872 presentaciones de medicamentos, de las que 13.824 son dispensables en farmacia y 3.048 en hospital.

Así, Sanidad estima un ahorro de 170,12 millones de euros: 126,20 millones en medicamentos hospitalarios y 43,92 millones en medicamentos dispensados en oficinas de farmacia. Además, 5,06 millones de euros repercutirán directamente en el ciudadano.

Formación de conjuntos por principio activo

Dicha Orden crea 452 nuevos conjuntos de presentaciones de medicamentos que se dispensan en oficinas de farmacia y 237 de ámbito hospitalario.

Según señala Sanidad a través de un comunicado, este año se ha procedido a la formación de los conjuntos por principio activo, en lugar de por ATC5 como se venía realizando en Ordenes anteriores.

Así, se suprimen 660 conjuntos de presentaciones de medicamentos: 437 conjuntos en farmacia y 223 en hospital. El precio de referencia de los conjuntos se calcula en base al menor coste por tratamiento y día de las presentaciones incluidas en cada uno.

Garantizar el abastecimiento

Para garantizar el abastecimiento de medicamentos y su permanencia en la prestación farmacéutica del SNS, se han articulado mecanismos excepcionales. Se articula el precio de referencia ponderado que se aplica a las presentaciones de medicamentos con dosificaciones especiales, para enfermedades graves o cuyos precios han sido revisados por la CIPM en los últimos dos años por falta de rentabilidad. Además, está el precio de referencia mínimo de cada presentación (1,60 euros) y se establece la no revisión de precios de algunos medicamentos considerados esenciales por la OMS. Esto último ha afectado a 15 conjuntos de referencia y, en concreto, a 91 presentaciones.

vitanatur

la ciencia en verde



ESPECIALISTA
EN PIEL



COLÁGENO
PEPTAN® 10 g/vial

Fórmulas para **combatir el envejecimiento**,
testadas por especialistas de la vida real

VITA092016920
1. Asserin et al. The effect of oral collagen peptide supplementation on skin moisture and the dermal collagen network. Journal of Cosmetic Dermatology, 2015. 2. Estudio clínico Rousselot 2008 – A00654-51.
*La vitamina C contribuye a la formación normal de colágeno para el funcionamiento normal de la piel. El Zinc contribuye al mantenimiento de la piel en condiciones normales. La vitamina C, el Zinc y el Selenio protegen las células frente al daño oxidativo. El Zinc y el Selenio contribuyen al mantenimiento del cabello y uñas en condiciones normales. El extracto de pepitas de uva mejora el aspecto de la piel.

Horizonte Europa: estructura de un nuevo programa, novedades y presupuesto en Ciencia e Innovación

El novedoso plan se desarrollará en el período 2021-2027 y estará alineado con la Estrategia Española de Ciencia

DANIELA GONZÁLEZ
MADRID

Los pilares que consolidan el eje del nuevo Programa Marco de Investigación e Innovación de la Unión Europea, 'Horizonte Europa', han sido presentados esta semana en España durante dos jornadas que han analizado la estructura y las nuevas líneas temáticas europeas. La primera jornada ha estado presidida por el ministro de Ciencia e Innovación, Pedro Duque, quien ha destacado el liderazgo español en las iniciativas europeas durante los últimos años.

Este nuevo plan, que sustituye al último programa 'Horizonte 2020', se desarrollará durante 7 años, de 2021 a 2027, y estará alineado con la Estrategia Española de Ciencia, Tecnología e Innovación.

"Tenemos grandes esperanzas en este programa en el que se reparten grandes recursos de I+D+i de forma competitiva", ha señalado Duque durante el encuentro, organizado por el Centro de Desarrollo Tecnológico e Industrial (CDTI) y el Ministerio de Ciencia e Innovación. Para el desarrollo del mismo, han contado con la colaboración de Fundación Española para la Ciencia y Tecnología (FECYT) y la Comisión Europea.

En este sentido, Duque destacó el papel de España y los más de 1.000 proyectos liderados por organismos españoles, abarcando casi el 17 por ciento del total europeo en los últimos años. Asimismo, el ministro ha destacado que más de 13.000 participantes se han beneficiado de más de 5.000 millones de euros, por encima del 10 por ciento del total durante el último programa.

Estas cifras consolidan a España como el cuarto país que más financiación ha obtenido, por detrás de Alemania, Reino Unido y Francia.

Duque ha indicado que esta situación "no había sucedido en ninguno de los programas anteriores", lo que a su juicio indica que "España está al nivel de los mejores en ciencia y tecnología".

Novedades de Horizonte Europa

Durante las jornadas de presentación, el director de Programas de la UE y Cooperación Territorial del CDTI, Juan Antonio Tébar, ha sido el encargado de explicar la estructura del nuevo marco de investigación europeo.

En este sentido, Horizonte Europa está construido en base a tres pilares fundamentales. El primero de ellos, Ciencia Excelente, sigue las líneas principales del programa anterior Horizonte 2020. El segundo pilar, Desafíos Mundiales y Competitividad Industrial Europea, está compuesta a su vez por varias temáticas principales denominadas 'Clúster'. En este sentido, destacan la salud; la cultura, creatividad y sociedad inclusiva; seguridad civil para la socie-



Pedro Duque, ministro de Ciencia e Innovación

dad; mundo digital, industria y espacio; temas de clima, energía y movilidad y, por último, las actividades de alimentación, bioeconomía y agricultura. El tercer y último pilar de la estructura de Horizonte Europa se consolida sobre una Europa innovadora, que presenta el Consejo Europeo de Innovación (EIC) como principal novedad.

Otras novedades destacadas son las colaboraciones, o partenariados, y las 'misiones de investigación' que tracen las estrategias europeas. En este sentido, las líneas de trabajo estarán construidas en base a objetivos de simplificación, para optimizar recursos, en base a un marco común establecido con mayor coherencia, más orientación estratégica y un marco temporal más definido.

Presupuesto Horizonte Europa

El presupuesto total del programa son 85.543 millones de euros. Esta cantidad aún es provisional. A pesar de ello, Tébar ha avanzado una distribución orientativa de los fondos europeos en base a la estructura del programa.

En este contexto, el pilar uno de Ciencia Excelente contará con 23.297 millones de euros, el segundo pilar con 47.179 millones de euros y el último con 11.0866 millones.

El presupuesto de Horizonte Europa contará además con fondos extra: 5.000 millones de euros de Next Generation EU, el nuevo plan de recuperación y resiliencia lanzado en Europa por la pandemia, y 4.000 millones de euros del acuerdo político MFP.

El experto ha explicado que estos fondos son cantidades generales para las que no se conoce aún distribución. "Sabemos que no van a ser proporcionales, se destinarán en mayor medida donde tengan más impacto", ha subrayado Tébar.

Clúster de salud

Dentro del segundo pilar del Programa Marco de Investigación e Innovación de la Unión Europea, 'Horizonte Europa', se encuentra el Clúster de salud. La encargada de explicar los principales objetivos de esta estrategia ha sido Marta Gómez, del CDTI.

"Existe un clúster de salud porque nos encontramos ante amenazas para la salud y los ciudadanos como las infecciones microbianas, posibles pandemias o inestabilidad del entorno social y económico", ha explicado durante la segunda jornada de presentación.

Esta idea principal en la que se vertebrará el clúster de salud está relacionada con el contexto político en el que se encuentra la Unión Europea. La búsqueda de una UE climáticamente neutra y verde apta para la era digital se alza junto a la UE de la salud, presentada recientemente por las instituciones europeas.

Pedro Duque: "Tenemos esperanza en este programa en el que se reparten grandes recursos de I+D+i"

En este sentido, las áreas claves de investigación de este clúster serán la medicina personalizada, el medioambiente relacionado con el sector de la salud y la ciencia, el abordaje del plan europeo 'One Health', en contra de las infecciones microbianas, así como el abordaje de las enfermedades raras.

Objetivos en salud

Para poder trabajar en estas líneas, los objetivos del programa se basan en seis principios. Gómez ha destacado en primer lugar la necesidad de "mantenernos sanos en una sociedad que cambia rápidamente". Aquí entra en juego la necesidad de crear entornos más sanos y unos comportamientos más saludables que aboguen por una promoción de la salud, según ha indicado la experta. En este contexto, también será conveniente valorar los determinantes sociales, ambientales, económicos y ocupacionales.

Marta Gómez: "Es necesario reducir la carga con mejores diagnósticos y mejores soluciones en los sistemas"

El clúster de salud pondrá el foco, a su vez, en enfermedades infecciosas, pandemias y aquellas relacionadas con la pobreza. Garantizar el acceso a una atención sanitaria innovadora, sostenible y de alta calidad consolida otro de los principales objetivos. Para ello, Gómez indica que será necesario "desplegar todo el potencial de las nuevas herramientas, tecnologías y soluciones digitales para una sociedad sana".

Por último, la industria deberá estar relacionada con la "salud innovadora, sostenible y competitiva" y tendrá en cuenta a todos los actores del mercado, especialmente a los que están relacionados con la oferta, la demanda y las regulaciones.



1 COMPRIMIDO

1 VEZ AL DÍA

imbruvica®
(ibrutinib) comprimidos

Del primero al único.

Imbruvica®, ahora, en un **Único Comprimido** en sus tres patologías autorizadas: Leucemia Linfocítica Crónica, Linfoma de Células del Manto, y Macroglobulinemia de Waldenström.*¹

Desde el 1 de diciembre del 2020 está disponible en España la nueva formulación de Imbruvica® que permitirá tratar las 3 patologías en las que está autorizado (LLC, LCM y MW) con un único comprimido al día.*

 pharmacyclics®

An AbbVie Company
© Pharmacyclics 2020

*Para más información consultar sección 4.1 de la Ficha Técnica.

1. Ficha técnica Imbruvica®. LCM: Linfoma de Células del Manto; LLC: Leucemia Linfocítica Crónica; MW: Macroglobulinemia de Waldenström.

Imbruvica® se desarrolla conjuntamente con Pharmacyclics. Janssen-Cilag International NV es el titular de la autorización de comercialización y Janssen-Cilag S.A. es el editor responsable de este documento. CP-196181. Noviembre 2020

janssen 
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. IMBRUVICA 140 mg comprimidos recubiertos con película. IMBRUVICA 280 mg comprimidos recubiertos con película. IMBRUVICA 420 mg comprimidos recubiertos con película. IMBRUVICA 560 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** IMBRUVICA 140 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 140 mg de ibrutinib. **Excipientes** con efecto conocido. Cada comprimido recubierto con película de 140 mg contiene 28 mg de lactosa monohidrato. IMBRUVICA 280 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 280 mg de ibrutinib. **Excipientes** con efecto conocido. Cada comprimido recubierto con película de 280 mg contiene 56 mg de lactosa monohidrato. IMBRUVICA 420 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 420 mg de ibrutinib. **Excipientes** con efecto conocido. Cada comprimido recubierto con película de 420 mg contiene 84 mg de lactosa monohidrato. IMBRUVICA 560 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 560 mg de ibrutinib. **Excipientes** con efecto conocido. Cada comprimido recubierto con película de 560 mg contiene 112 mg de lactosa monohidrato. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película (comprimido). IMBRUVICA 140 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimido redondo de color amarillo verdoso a verde (9 mm), marcado con "ib" en una cara y "140" en la otra cara. IMBRUVICA 280 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimido oblongo de color morado (15 mm de longitud y 7 mm de grosor), marcado con "ib" en una cara y "280" en la otra cara. IMBRUVICA 420 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimido oblongo de color amarillo verdoso a verde (17,5 mm de longitud y 7,4 mm de grosor), marcado con "ib" en una cara y "420" en la otra cara. IMBRUVICA 560 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimido oblongo de color amarillo a naranja (19 mm de longitud y 8,1 mm de grosor), marcado con "ib" en una cara y "560" en la otra cara. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** IMBRUVICA en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCLM) en recaída o refractario. IMBRUVICA en monoterapia o en combinación con rituximab o con obinutuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) que no han sido previamente tratados (ver sección 5.1). IMBRUVICA en monoterapia o en combinación con bendamustina y rituximab (BR) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo. IMBRUVICA en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con macroglobulinemia de Waldenström (MW) que han recibido al menos un tratamiento previo, o en tratamiento de primera línea en pacientes en los que la inmunoglobulina no se considera apropiada. IMBRUVICA en combinación con rituximab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con MW. **4.2. Posología y forma de administración.** El tratamiento con este medicamento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el uso de medicamentos anticancerígenos. **Posología LCLM.** La dosis recomendada para el tratamiento del LCLM es de 560 mg una vez al día. **LLC y MW.** La dosis recomendada para el tratamiento de la LLC y MW, tanto en monoterapia como en combinación, es de 420 mg una vez al día (para los detalles de los tratamientos en combinación, ver sección 5.1). El tratamiento se debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o hasta que deje de ser tolerado por el paciente. Cuando se administra IMBRUVICA en combinación con terapia anti-CD20, se recomienda administrar IMBRUVICA antes de la terapia anti-CD20 si ambos se administran el mismo día. **Mujeres en edad fértil.** Las indicaciones moderadas y potentes del CYP3A4 aumentan la exposición a ibrutinib (ver las secciones 4.2 y 4.4). La dosis de ibrutinib se debe reducir a 280 mg una vez al día cuando se utiliza conjuntamente con inhibidores moderados del CYP3A4. La dosis de ibrutinib se debe reducir a 140 mg una vez al día o interrumpir su administración hasta 7 días cuando se utilice conjuntamente con inhibidores potentes del CYP3A4. El tratamiento con IMBRUVICA se debe interrumpir en el caso de que aparezca o empeore cualquier toxicidad no hematológica de grado ≥ 3 , neutropenia de grado 3 o mayor con infección o fiebre, o toxicidad hematológica de grado 4. Cuando hayan remitido los síntomas de toxicidad hasta grado 1 o hasta el grado basal (recuperación), se puede reanudar el tratamiento con IMBRUVICA a la dosis inicial. Si reaparece la toxicidad, la dosis diaria se debe reducir en 140 mg. Se puede considerar una segunda reducción de la dosis a 140 mg si es necesario. Si estos toxicidades persisten o reaparecen después de dos reducciones de la dosis, se debe suspender el tratamiento con este medicamento. A continuación se reogen los modificaciones de la dosis recomendadas:

Episodio de toxicidad	Modificación de la dosis para el LCLM después de la recuperación	Modificación de la dosis para la LLC/MW después de la recuperación
Primero	reanudar con 560 mg/día	reanudar con 420 mg/día
Segundo	reanudar con 420 mg/día	reanudar con 280 mg/día
Tercero	reanudar con 280 mg/día	reanudar con 140 mg/día
Cuarto	suspender el tratamiento con IMBRUVICA	suspender el tratamiento con IMBRUVICA

Dosis omitidas. Si el paciente no toma una dosis a la hora prevista, podrá tomarla lo antes posible ese mismo día y volver al horario normal al día siguiente. El paciente no debe tomar comprimidos de más para compensar la dosis olvidada. **Precauciones especiales. Pacientes de edad avanzada.** No se requiere un ajuste de dosis específico en pacientes de edad avanzada (edad ≥ 65 años). **Insuficiencia renal.** No se han realizado estudios clínicos específicos en pacientes con insuficiencia renal. Algunos pacientes con insuficiencia renal leve o moderada recibieron tratamiento en estudios clínicos de IMBRUVICA. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina mayor de 30 mL/min). Se debe monitorear la hidratación y vigilar periódicamente las concentraciones séricas de creatinina. Se administró IMBRUVICA a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min) únicamente si el beneficio es mayor que el riesgo y se vigilaron estrechamente a los pacientes por si presentaban signos de toxicidad. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave ni en pacientes en diálisis (ver sección 5.2). **Insuficiencia hepática.** Ibrutinib se metaboliza en el hígado. En un ensayo 5.2, en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh), la dosis recomendada es de 280 mg diarios. En pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la dosis recomendada es de 140 mg diarios. Se debe vigilar a los pacientes por si presentan signos de toxicidad. No se recomienda administrar IMBRUVICA a pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). **Características graves.** En los estudios clínicos de IMBRUVICA se incluyó a los pacientes con enfermedad cardiovascular grave. **Población pediátrica.** No se ha establecido la seguridad y la eficacia de IMBRUVICA en niños y adolescentes de 0 a 18 años de edad. No se dispone de datos. **Embarazo y lactancia.** IMBRUVICA se debe administrar por vía oral una vez al día con un vaso de agua, independientemente de la comida, una vez al día. Las comprimidos no se deben ingerir con agua y no se deben romper ni masticar. IMBRUVICA no se debe tomar con zumo de pomelo o naranjas amargas (ver secciones 4.5, 4.3 y 4.4). **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, incluidos en la sección 6.1. En los pacientes tratados con IMBRUVICA está contraindicado el uso de preparados que contengan el Hierba de San Juan o hierba. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **Acontecimientos hematológicos.** Se han notificado acontecimientos hematológicos en pacientes tratados con IMBRUVICA, con y sin trombocitopenia. Estos incluyen acontecimientos hematológicos graves, como contusión, epistaxis y petequias, y acontecimientos hematológicos graves, algunos mortales, incluyendo hemorragia digestiva, hemorragia intracerebral y hematuria. No se debe administrar warfarina ni otros anticoagulantes de la vitamina K conjuntamente con IMBRUVICA. El uso concomitante de anticoagulantes o medicamentos que inhiben la función de las plaquetas (agente antiplaquetario) con IMBRUVICA aumenta el riesgo de hemorragias graves. Se ha observado un mayor riesgo de hemorragias con el uso de anticoagulantes que con el uso de agentes antiplaquetarios. Se deben considerar los riesgos y beneficios de un tratamiento anticoagulante o antiplaquetario cuando se administran conjuntamente con IMBRUVICA. Se monitorizarán los signos y síntomas de hemorragias. Se debe evitar el uso de suplementos como aceite de pescado y preparados de vitamina E. El tratamiento con IMBRUVICA debe suspender al menos entre 3 y 7 días antes y después de una intervención quirúrgica, dependiendo del tipo de cirugía y del riesgo de hemorragia. El mecanismo de los acontecimientos relacionados con hemorragia no se conoce completamente. No se ha estudiado a pacientes con distésis hemoragica crónica. **Leucostasis.** Se han notificado casos de leucostasis en pacientes tratados con IMBRUVICA. Un número elevado de linfocitos circulantes ($> 400,000/\mu\text{L}$) puede aumentar el riesgo. Se debe considerar aplazar temporalmente la administración de IMBRUVICA. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes. Se debe administrar medidas de apoyo, incluyendo hidratación y/o citoreducción, según este indicado. **Rotura del bazo.** Se han notificado casos de rotura del bazo tras la interrupción del tratamiento con IMBRUVICA. Se deben vigilar atentamente el estado de la enfermedad y el tamaño del bazo (p.e., exploración clínica, ecografía) cuando se interrumpe o suspenda el tratamiento con IMBRUVICA. Hay que evaluar los síntomas que presentan dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en la punta del hombro y considerar el diagnóstico de rotura del bazo. **Infecciones.** En pacientes tratados con IMBRUVICA se han observado infecciones (incluyendo septicemia, infección neutropénica, infecciones bacterianas, víricas o fúngicas). Algunos de estas infecciones se han asociado con hospitalización y muerte. La mayor parte de los pacientes con infecciones tenían también neutropenia. Se debe vigilar a los pacientes la aparición de fiebre, neutropenia e infecciones y se debe instaurar un tratamiento antibiótico adecuado según este indicado. Se debe considerar profilaxis de acuerdo a los estándares de tratamiento en pacientes que presentan un aumento de riesgo de infecciones oportunistas. Se han notificado casos de infecciones fúngicas invasivas, incluidos casos de Aspergilosis, Criptococosis e infecciones por Pneumocystis jirovecii después del uso de ibrutinib. Los casos notificados de infecciones fúngicas invasivas se han asociado a desenlaces mortales. Se han notificado casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP), que incluye un caso mortal, tras el uso de ibrutinib en el contexto de un tratamiento inmunosupresor previo o concomitante. Los médicos deben considerar la LMP en los diagnósticos diferenciales en pacientes con signos o síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales nuevos o que empeoran. Si se sospecha de LMP se deben llevar a cabo evaluaciones diagnósticas apropiadas y se debe suspender el tratamiento hasta que se descarte la LMP. Si existe alguna duda, se debe considerar la derivación a un neurólogo y los medios diagnósticos apropiados para LMP que incluyen resonancia magnética nuclear (RMN), preferiblemente con contraste, test en líquido cefalorraquídeo (LCR) para detectar ADN viral JC y la repetición de evaluaciones neurológicas. **Citopenias.** En pacientes tratados con IMBRUVICA se han notificado citopenias (neutropenia, trombocitopenia y anemia) de grado 3 o 4 aperiodas durante el tratamiento. Se debe vigilar el hemograma completo una vez al mes. **Emfermedad pulmonar intersticial (EPI).** Se han notificado casos de EPI en pacientes tratados con IMBRUVICA. Se debe vigilar los síntomas respiratorios indicativos de EPI en los pacientes. Si se desarrollan síntomas, se debe interrumpir IMBRUVICA y manejar la EPI de forma adecuada. Si los síntomas persisten, se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con IMBRUVICA y se deben seguir los normas de modificación de la dosis. **Anemia crónica e insuficiencia cardíaca.** Se han notificado fibrilación auricular, oleo auricular y casos de taquiarritmia ventricular e insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con IMBRUVICA. Se han notificado casos de fibrilación auricular y oleo auricular especialmente en pacientes con factores de riesgo cardíaco, hipertensión, infecciones agudas y antecedentes de fibrilación auricular. Se vigilará clínicamente y de manera periódica a todos los pacientes por si presentan manifestaciones cardíacas, incluyendo anemia cardíaca e insuficiencia cardíaca. Los pacientes que presenten síntomas de anemia o aparición reciente de disnea, mareos o desmayos deben someter a una evaluación clínica y si está indicado recibir un electrocardiograma (ECG). En pacientes que presenten signos y/o síntomas de taquiarritmia ventricular, IMBRUVICA debe ser interrumpido temporalmente y se debe llevar a cabo una evaluación clínica completa del beneficio/riesgo antes de la restauración del tratamiento sea posible. En pacientes con fibrilación auricular preexistente que requieren terapia anticoagulante, se deben considerar opciones de tratamiento alternativas a IMBRUVICA. En pacientes que desarrollan fibrilación auricular durante el tratamiento con IMBRUVICA se debe realizar una evaluación exhaustiva del riesgo de enfermedad tromboembólica. En pacientes con alto riesgo y donde las alternativas a IMBRUVICA no son adecuadas, se debe administrar un tratamiento con anticoagulantes bajo control exhaustivo. Se debe vigilar a los pacientes en busca de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca durante el tratamiento con IMBRUVICA. En algunos de estos casos, la insuficiencia cardíaca se resolvió o mejoró tras la retirada o la reducción de la dosis de IMBRUVICA. **Accidentes cerebrovasculares.** Se han notificado casos de accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e íctus isquémico en pacientes tratados con IMBRUVICA, algunos de ellos con desenlace mortal, en pacientes con y sin fibrilación auricular o hipertensión arterial concomitantes. Entre los casos con latencia notificado el inicio del tratamiento con IMBRUVICA hasta la aparición de los acontecimientos vasculares isquémicos del sistema nervioso central fue de varios meses en la mayoría de los casos (más de 1 mes en el 78% y más de 6 meses en el 44% de los casos), lo que implica la necesidad de vigilar periódicamente a los pacientes (ver la sección 4.4 Anitomas cardíacas e hipertensión y la sección 4.8). **Síndrome de lisis tumoral.** Se ha notificado síndrome de lisis tumoral con el tratamiento con IMBRUVICA. Los pacientes con

riesgo de síndrome de lisis tumoral son aquellos con una carga tumoral alta antes del inicio del tratamiento. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes y adoptar las precauciones adecuadas. **Cáncer de piel distinto del melanoma.** Se notificarán de forma más frecuente cánceres de piel distinto del melanoma en los pacientes tratados con IMBRUVICA que en los pacientes tratados con comparadores en los estudios de fase 3 comparativos aleatorizados. Se debe monitorizar a los pacientes por la aparición de cáncer de piel distinto del melanoma. **Reactivación viral.** Se han notificado casos de reactivación de hepatitis B, incluyendo acontecimientos mortales, en pacientes en tratamiento con IMBRUVICA. El estado del virus de la Hepatitis B (VHB) se debe establecer antes de iniciar el tratamiento con IMBRUVICA. Para pacientes que den positivo en el test de infección por VHB, se recomienda consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la Hepatitis B. Si los pacientes tienen serología positiva para Hepatitis B, se debe consultar a un especialista en enfermedades hepáticas antes de empezar el tratamiento y el paciente debe ser monitorizado y tratado siguiendo protocolos locales para prevenir la reactivación de la Hepatitis B. **Hipertensión.** Se ha observado hipertensión en pacientes tratados con IMBRUVICA (ver sección 4.8). Se debe vigilar periódicamente la presión arterial en los pacientes tratados con IMBRUVICA e instaurar o ajustar la medicación antihipertensiva durante todo el tratamiento con IMBRUVICA según proceda. **Linfocitosis hematógena (LHH).** Se han notificado casos de LHH (incluyendo casos mortales) en pacientes tratados con IMBRUVICA. La LHH es un síndrome potencialmente mortal de activación inmunitaria patológica caracterizado por signos y síntomas clínicos de inflamación sistémica extrema. La LHH se caracteriza por fiebre, hepatosplenomegalia, hiperleucocitemia, elevación de la ferritina en suero y citopenias. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas de la LHH. Hay que evaluar inmediatamente a los pacientes que presenten manifestaciones tempranas de activación inmunitaria patológica y considerar el diagnóstico de LHH. **Interacción con otros medicamentos.** La administración conjunta de inhibidores potentes o moderados del CYP3A4 con IMBRUVICA puede aumentar la exposición a ibrutinib y en consecuencia, aumentar el riesgo de toxicidad. Por el contrario, la administración conjunta de inductores del CYP3A4 puede reducir la exposición a IMBRUVICA y en consecuencia, producir un riesgo de falta de eficacia. Por tanto, en la medida de lo posible, se debe evitar el uso concomitante de IMBRUVICA con inhibidores potentes del CYP3A4 y con inductores potentes o moderados del CYP3A4 y se debe considerar su administración conjunta únicamente cuando los posibles beneficios sean mayores que los riesgos potenciales. En el caso de que se tenga que utilizar un inhibidor del CYP3A4, se debe vigilar estrechamente a los pacientes por si presentan signos de toxicidad debidos a IMBRUVICA (ver las secciones 4.2 y 4.5). En el caso de que se tenga que utilizar un inductor del CYP3A4, se debe vigilar estrechamente al paciente por si presenta signos de falta de eficacia con IMBRUVICA. **Mujeres en edad fértil.** Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo muy efectivo durante el tratamiento con IMBRUVICA (ver sección 4.6). **Intolerancia a los excipientes.** Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Ibrutinib se metaboliza principalmente por el enzima citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Sustancias que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de ibrutinib. Se deben evitar los inhibidores potentes del CYP3A4 ya que el uso concomitante de IMBRUVICA y medicamentos que son inhibidores potentes o moderados del CYP3A4 puede aumentar la exposición de ibrutinib. **Inhibidores potentes del CYP3A4.** La administración concomitante de ketoconazol, un inhibidor muy potente del CYP3A4, a 18 voluntarios sanos, en ayunas, aumentó la exposición (C_{max} y AUC) a ibrutinib 29 y 24 veces, respectivamente. Las simulaciones realizadas en condiciones de ayuno indicaron que la administración, un inhibidor potente del CYP3A4, puede aumentar por un factor de 14 el AUC de ibrutinib. En pacientes con neoplasias de células B que toman IMBRUVICA con comida, la administración concomitante del inhibidor potente del CYP3A4 voriconazol aumentó la C_{max} 6,7 veces y el AUC 5,7 veces. Se deben evitar los inhibidores potentes del CYP3A4 (p.e., ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, anidulafungina, isavuconazole, telitromicina, telitromicina, itraconazol, nefazodona, cabotegrato, vortioxetina y posaconazol). Si el beneficio es mayor que el riesgo y se tiene que usar un inhibidor potente del CYP3A4, se debe reducir la dosis de IMBRUVICA a 140 mg durante el tratamiento con el inhibidor o interrumpir temporalmente IMBRUVICA (durante 7 días o menos). Se debe vigilar estrechamente al paciente por si presentan toxicidad y se deben seguir las normas de modificación de la dosis según sea necesario (ver las secciones 4.2 y 4.4). **Inhibidores moderados del CYP3A4.** En pacientes con neoplasias de células B que toman IMBRUVICA con comida, la administración concomitante del inhibidor potente del CYP3A4 voriconazol aumentó la C_{max} 3,4 veces y el AUC 3,0 veces. Si se prescribe un inhibidor moderado del CYP3A4 (p.e., itraconazol, eritromicina, aprepitant, atazanavir, azitromicina, claritromicina, diflucan, fosamprenavir, imatinib, voriconazol, amiodarona y dronedrona), se debe reducir la dosis de IMBRUVICA a 280 mg durante el tiempo que se use el inhibidor. Se debe vigilar estrechamente al paciente por si presenta toxicidad y se deben seguir las normas de modificación de la dosis según sea necesario (ver las secciones 4.2 y 4.4). **Inhibidores leves del CYP3A4.** Las simulaciones realizadas en condiciones de ayuno sugieren que los inhibidores leves del CYP3A4, azitromicina y fluvoxamina, pueden aumentar en < 2 veces el AUC de ibrutinib. No es necesario ajustar la dosis en combinación con inhibidores leves. Se debe vigilar estrechamente al paciente por si presenta toxicidad y se deben seguir las normas de modificación de la dosis según sea necesario. La administración conjunta de zumo de pomelo, que contiene inhibidores del CYP3A4, en ocho sujetos sanos, aumentó la exposición (C_{max} y AUC) a ibrutinib en aproximadamente 4 y 2 veces, respectivamente. Se debe evitar el pomelo y las naranjas amargas durante el tratamiento con IMBRUVICA, ya que contienen inhibidores moderados del CYP3A4 (ver sección 4.2). Sustancias que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de ibrutinib. La administración concomitante de inductores del CYP3A4 puede reducir las concentraciones plasmáticas de ibrutinib. La administración conjunta de rifampicina, un inductor potente del CYP3A4, en 18 sujetos sanos en ayunas, redujo la exposición (C_{max} y AUC) a ibrutinib en un 92% y un 90%, respectivamente. Se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes o moderados del CYP3A4 (p.e., carbamazepina, rifampicina, fenitoina). Los preparados que contienen Hierba de San Juan o hierba están contraindicados durante el tratamiento con IMBRUVICA, ya que pueden reducir su eficacia. Se debe considerar el uso de otros alternativas terapéuticas con menor capacidad de inducción del CYP3A4. Si el beneficio es mayor que el riesgo y se tiene que usar un inductor potente o moderado del CYP3A4, se debe vigilar estrechamente al paciente por si presenta falta de eficacia (ver las secciones 4.3 y 4.4). Se pueden usar inductores leves concomitantemente con IMBRUVICA, sin embargo, se deben vigilar a los pacientes ante una potencial falta de eficacia. Ibrutinib tiene una solubilidad dependiente del pH, con una solubilidad más alta a pH más alto. Se observó una C_{max} más baja en individuos sanos en ayunas a los que se les administró una dosis única de 560 mg de ibrutinib después de tomar 40 mg de emepazol diariamente durante 5 días (ver sección 5.2). No hay evidencia de que la C_{max} más baja tenga relevancia clínica y medicamentos que aumenten el pH del estómago (por ejemplo, los inhibidores de la bomba de protones) han sido usados sin restricciones en los estudios clínicos pivoteles. Sustancias que aumentan las concentraciones plasmáticas se pueden ver afectadas por ibrutinib. Ibrutinib es un inhibidor *in vitro* de la P-gp y de la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP). Como no se dispone de datos clínicos sobre esta interacción, no se puede excluir que ibrutinib inhiba a la P-gp intestinal y a la BCRP después de una dosis terapéutica. Para minimizar la posibilidad de una interacción en el tracto gastrointestinal, los sustratos de la P-gp o de la BCRP con un margen terapéutico oral estrecho, como el digoxina o el metotrexato, se deben tomar al menos 6 horas antes o después de IMBRUVICA. Ibrutinib puede también inhibir a la BCRP en el hígado y aumentar la exposición a medicamentos que experimentan un flujo hepático mediado por la BCRP, como la rosuvastatina. En un estudio de interacciones medicamento-medicamento en pacientes con neoplasias malignas de células B, una dosis única de 560 mg de ibrutinib no tuvo efecto farmacológico significativo en la exposición al sustrato CYP3A4 midazolam. En el mismo estudio, 2 semanas de tratamiento con ibrutinib 560 mg diariamente no tuvo efecto farmacológico relevante en la farmacodinamia de los anticancerígenos cíclicos (etiletrastrol y levonorgestrel) o el sustrato de CYP3A4 midazolam, ni el sustrato de CYP2B6 bupropión. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia.** **Mujeres en edad fértil/ Anticoncepción en mujeres.** Teniendo en cuenta los hallazgos en estudios con animales, IMBRUVICA puede tener efectos perjudiciales para el feto cuando se administra a una mujer embarazada. Las mujeres no se deben quedar embarazadas mientras estén tomando IMBRUVICA y hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento. Por tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos muy efectivos durante y hasta tres meses después de finalizar el tratamiento con IMBRUVICA. Actualmente se desconoce si ibrutinib puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales, por lo tanto, las mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales deben añadir un método de barrera. **Embarazo.** No se debe utilizar IMBRUVICA durante el embarazo. No hay datos relativos al uso de IMBRUVICA en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). **Lactancia.** Se desconoce si ibrutinib o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con IMBRUVICA. **Fertilidad.** No se observaron efectos sobre la fertilidad o capacidad reproductiva en ratas macho o hembra hasta la máxima dosis humanizada, 100 mg/kg/día (Dosis Humana Equivalente (DHE) 16 mg/kg/día) (ver sección 5.3). No hay datos disponibles en humanos de los efectos de ibrutinib sobre la fertilidad. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de IMBRUVICA sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas es pequeña. Se ha notificado fatiga, mareo y cansancio en algunos pacientes que estaban tomando IMBRUVICA y esto se debe tener en cuenta al evaluar la capacidad de un paciente para conducir o utilizar máquinas. **4.8. Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** El perfil de seguridad se basa en los datos conjuntos de 1.552 pacientes tratados con IMBRUVICA en tres estudios clínicos fase 2 y siete estudios aleatorizados fase 3 y durante la experiencia poscomercialización. Los pacientes tratados para el LCM en los ensayos clínicos recibieron 560 mg de IMBRUVICA una vez al día y los pacientes tratados para la LLC o MW en los ensayos clínicos recibieron 420 mg de IMBRUVICA una vez al día. Todos los pacientes en los ensayos clínicos recibieron IMBRUVICA hasta progresión de la enfermedad o hasta que dejaron de tolerarla. Las reacciones adversas observadas con más frecuencia ($\geq 20\%$) fueron diarrea, neutropenia, dolor musculoesquelético, exantema, hemorragia (p.e., hematomas), trombocitopenia, náuseas, fiebre, artralgia e infección respiratoria de las vías altas. Las reacciones adversas más frecuentes de grado 3 o 4 ($\geq 5\%$) fueron neutropenia, linfocitosis, trombocitopenia, neumonía e hipertensión. **Tabla de reacciones adversas.** A continuación se enumeran las reacciones adversas en pacientes con neoplasias malignas de células B tratadas con ibrutinib y las reacciones adversas durante la poscomercialización agrupadas según el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decrescente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (Todos los grados)	Reacciones adversas	Todos los Grados (%)	Grado ≥ 3 (%)
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Neumonía ^{a, #}	14	8
		Infección de las vías respiratorias altas	20	1
		Infección cutánea ^{a, #}	15	3
	Frecuentes	Septicemia ^{a, #}	4	3
		Infección de las vías urinarias	9	2
		sinusitis	9	2
	Poco frecuentes	Infecciones criptocócicas ^{a, #}	< 1	0
		Infecciones por Pneumocystis ^{a, #}	< 1	< 1
		Infecciones por Aspergillus ^{a, #}	< 1	< 1
		Reactivación de la Hepatitis B ^{a, #}	< 1	< 1
Neoplasias benignas y malignas (incluye quistes y pólipos)	Frecuentes	Cáncer de piel distinto del melanoma	6	1
		Carcinoma de células basales	4	< 1
		Carcinoma espinocelular	2	< 1
			2	< 1
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Neutropenia	38	29
		Trombocitopenia ^a	32	9
		Linfocitosis	19	14
			19	14
Frecuentes	Neutropenia febril	4	4	
	Leucocitosis	5	4	
		4	4	
Raros	Frecuentes	Síndrome de leucostasis	< 1	< 1
		Enfermedad pulmonar intersticial ^{a, #}	2	< 1
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes			

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos durante el periodo de vigilancia poscomercialización en los pacientes con neoplasias malignas de células B^a

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Hiperuricemia	10	1
	Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral ^a	1	1
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Mareo	12	< 1
		Cefalea	19	1
	Frecuentes	Neuropatía periférica ^{a, #}	8	< 1
		Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular ^{a, #}	< 1
	Raras	Accidente isquémico transitorio ^a	< 1	< 1
	Raras	Ictus isquémico ^{a, #}	< 1	< 1
Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa	7	0
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Insuficiencia cardíaca ^{a, #}	2	1
		Fibrilación auricular	7	4
		Taquiarritmia ventricular ^{a, #}	1	1
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hemorragia ^{a, #}	32	1
		Hematomas ^{a, #}	25	1
		Hipertensión	18	8
	Frecuentes	Epistaxis	8	< 1
		Petequias	6	0
Poco frecuentes	Hematomas subdural ^{a, #}	1	< 1	
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	42	3
		Vómitos	14	1
		Estomatitis ^a	14	1
		Náuseas	28	1
		Estreñimiento	16	< 1
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Insuficiencia hepática ^{a, #}	< 1	< 1
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Exantema ^a	35	3
		Urticaria ^a	2	< 1
		Eritema ^a	2	0
	Poco frecuentes	Onicomicosis ^a	3	0
	Poco frecuentes	Angeidemia ^a	< 1	< 1
		Paniculitis ^a	< 1	< 1
		Dermatitis neutrofilica ^a	< 1	< 1
	No conocida	Síndrome de Stevens-Johnson ^a	No conocida	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia	20	2
		Esposmos musculares	14	< 1
		Dolor musculoesquelético ^a	37	3
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia	22	1
		Edema periférico	18	1
Observaciones	Muy frecuentes	Aumento de creatinina en sangre	11	< 1

^a Las frecuencias se refieren al número de reacciones adversas notificadas.
[#] Incluye términos múltiples de reacciones adversas al medicamento.
[®] Incluye acontecimientos con desenlace mortal.
[®] Término de nivel inferior (NI) utilizado para la selección.
^{*} Notificaciones espontáneas procedentes de la experiencia poscomercialización.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas. Interrupción y reducción de la dosis debido a reacciones adversas. El 6% de los 1.552 pacientes tratados con IMBRUVICA para neoplasias malignas de células B suspendieron el tratamiento principalmente debido a reacciones adversas. Estas incluyeron neutropenia, fibrilación auricular, trombocitopenia, hemorragia, neutropenia, exantema y artralgia. En aproximadamente el 8% de los pacientes se produjeron reacciones adversas que obligaron a reducir la dosis. **Pacientes de edad avanzada.** El 52% de los 1.552 pacientes tratados con IMBRUVICA eran de 65 años o mayores. Las reacciones adversas de neutropenia grado 3 o mayor (el 12% de los pacientes de ≥ 65 años frente al 5% de los pacientes < 65 años de edad) y trombocitopenia (el 12% de los pacientes de ≥ 65 años frente al 6% de los pacientes < 65 años de edad), se presentaron con más frecuencia en los pacientes de edad avanzada tratados con IMBRUVICA. **Seguridad a largo plazo.** Se analizaron los datos de seguridad a largo plazo durante 5 años de 1.178 pacientes (LLCLP no tratados n = 162, LLCLP recidivo/refractor n = 646 y LCM recidivo/refractor n = 370) tratados con IMBRUVICA. La mediana de la duración del tratamiento para el LLCLP fue de 51 meses (rango de 0,2 a 98 meses) con el 70% y el 52% de los pacientes que recibieron tratamiento durante más de 2 y 4 años, respectivamente. La mediana de la duración del tratamiento para el LCM fue de 11 meses (rango de 0 a 87 meses) con el 31% y el 17% de los pacientes que recibieron tratamiento durante más de 2 y 4 años, respectivamente. El perfil de seguridad global y la toxicidad de los pacientes expuestos a IMBRUVICA se mantuvo constante, salvo por un aumento de la prevalencia de hipertensión, sin que se identificasen nuevos problemas de seguridad. La prevalencia de hipertensión de grado 3 o superior fue del 4% (año 0-1), 6% (año 1-2), 8% (año 2-3), 9% (año 3-4) y 9% (año 4-5). La incidencia durante el periodo de 5 años fue del 11%. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. El permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificam.es>. **4.9. Sobredosis.** Se dispone de datos limitados sobre los efectos de la sobredosis con IMBRUVICA en el estudio de fase 1 en el que los pacientes recibieron hasta 12,5 mg/kg/día (1.400 mg/día) no se alcanzó la dosis máxima tolerada. En un estudio independiente, una persona sana que recibió una dosis de 1.680 mg experimentó elevación reversible de las enzimas hepáticas de grado 4 (aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT)). No existe ningún antídoto específico para IMBRUVICA. Los pacientes que inyectan una dosis superior a la recomendada se deben vigilar estrechamente y recibir tratamiento de soporte adecuado. **5. PROPIEDADES FARMAC**

seguido de 75 mg los días 1, 8, 15 de cada ciclo posterior de 21 días. El tratamiento en ambos brazos continuó hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La mediana de edad era de 68 años (intervalo, de 34 a 88 años), el 74% eran varones y el 87% caucásicos. La mediana del tiempo desde el diagnóstico era 43 meses, y la mediana del número de tratamientos previos era 2 (intervalo: de 1 a 9 tratamientos), incluyendo quimioterapia previa a altas dosis en el 51%, bortezomib previo en el 18%, lenalidomida previo en el 5% y trasplante de células madre previo en el 24%. En el momento basal, el 53% de los pacientes presentaban enfermedad voluminosa (≥ 5 cm), el 21% tenía una puntuación de alto riesgo según el IMPI simplificado, el 60% presentaba enfermedad extraganglionar y el 54% presentaba afectación de la médula ósea en la selección. La supervivencia libre de progresión (SLP) fue evaluada por el CRI aplicando los criterios revisados del Grupo de Trabajo Internacional (IWG) para el linfoma no Hodgkin (LNH). Los resultados de eficacia del Estudio MCL3001 se muestran en la Tabla 3 y la curva de Kaplan-Meier para la SLP en la Figura 1.

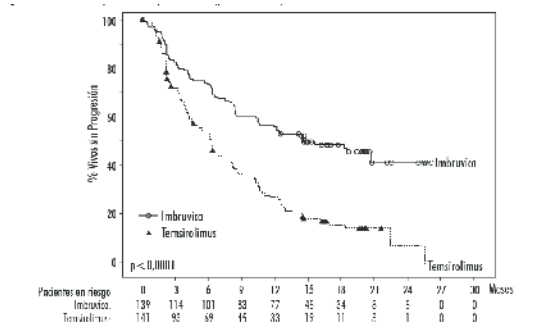
Tabla 3: Resultados de eficacia en pacientes con LCM en recaída o refractario (Estudio MCL3001)

Criterio de valoración	IMBRUVICA N=139	Temsirrolimus N=141
SLP ^a		
Mediana de SLP (IC del 95%), (meses)	14,6 (10,4; NE)	6,2 (4,2; 7,9)
HR (IC del 95%)	0,43 (0,32; 0,58)	
TRG (%)	71,9	40,4
Valor p	p < 0,0001	

NE=no estimable; HR=hazard ratio; IC=intervalo de confianza; TRG=tasa de respuesta global; SLP=supervivencia libre de progresión
^a Evaluado por CRI

Una proporción menor de pacientes tratados con ibrutinib experimentaron un empeoramiento clínicamente significativo de los síntomas del linfoma frente a temsirrolimus (27% frente a 52%) y el tiempo hasta el empeoramiento de los síntomas ocurrió de forma más lenta con ibrutinib frente a temsirrolimus (HR 0,27, p < 0,0001).

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para la SLP (población ITT) en el Estudio MCL3001



LLC. Pacientes sin tratamiento previo de LLC. Monoterapia. Se realizó un estudio aleatorizado, multicéntrico, abierto fase 3 (PCYC-1115-CA) de IMBRUVICA frente a clorambucilo en pacientes con LLC no tratados previamente de 65 años o mayores. Se reclutó que los pacientes entre 65 y 70 años tuvieron al menos una comorbilidad que excluyera el uso en primera línea de inmunoterapia con fludarabina, ciclofosfamida y rituximab. Los pacientes (n=269) fueron aleatorizados 1:1 para recibir 420 mg diarios de IMBRUVICA cada uno hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, o clorambucilo a la dosis inicial de 0,5 mg/kg los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días durante un máximo de 12 ciclos, con la posibilidad de incrementos de dosis intrapaciente de hasta 0,8 mg/kg en función de la tolerabilidad. Después de la confirmación de progresión de la enfermedad, o los pacientes con clorambucilo se les permitió cambiar a ibrutinib. La mediana de edad era de 73 años (intervalo de 65 a 80 años), el 63% eran varones y el 91% caucásicos. El 91% de los pacientes presentaban un estado funcional basal del ECOG de 0 o 1 y el 9% presentaban un estado funcional basal del ECOG de 2. El estudio incluyó a 269 pacientes con LLC. En el momento basal, el 45% presentaban un estado clínico avanzado (Estadio III o IV de Rai), el 35% de los pacientes presentaban al menos un tumor ≥ 5 cm, el 39% con anemia en el momento basal, el 23% con trombocitopenia en el momento basal, el 65% presentaban elevación de la microglobulina (≥ 3500 mcg/L), el 47% presentaba $ClC < 60$ ml/min, el 20% de los pacientes presentaba del11q, el 6% presentaba del17p/mutación de la proteína tumoral 53 (TP53) y el 44% presentaba el gen de la región variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina (IGHV) no mutado. La supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el CRI aplicando los criterios del Grupo de Trabajo Internacional para el LLC (IWCL) indicó una reducción estadísticamente significativa del riesgo de muerte o progresión en el brazo de IMBRUVICA. En la Tabla 4 se muestran los resultados de eficacia obtenidos en el Estudio PCYC-1115-CA y en las Figuras 2 y 3 se muestran las curvas de Kaplan-Meier para la SLP y la supervivencia global (SG), respectivamente. Hubo una mejora sostenida de plaquetas o hemoglobina estadísticamente significativa en la población por intención de tratar (ITT) o favor de ibrutinib frente a clorambucilo. En los pacientes con citopenias en el momento basal, la mejora hematológica sostenida fue: plaquetas 77,1% frente a 42,9%; hemoglobina 84,3% frente a 45,5% para ibrutinib y clorambucilo, respectivamente.

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier para la SLP (población ITT) en el Estudio PCYC-1115-CA

Tabla 4: Resultados de eficacia en el Estudio PCYC-1115-CA

Criterio de valoración	IMBRUVICA N=136	Clorambucilo N=133
SLP ^a		
Número de eventos (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Mediana (IC del 95%), meses	No alcanzada	18,9 (14,1; 22,0)
HR (IC del 95%)	0,161 (0,091; 0,283)	
TRG ^b (RC+RP)	82,4%	35,3%
Valor p	p < 0,0001	
SG ^c		
Número de muertes (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
HR (IC del 95%)	0,163 (0,048; 0,558)	

IC=intervalo de confianza; HR=hazard ratio; RC=respuesta completa; TRG=tasa de respuesta global; SG=supervivencia global; SLP=supervivencia libre de progresión; RP=respuesta parcial
^a Evaluado por CRI, mediana de seguimiento de 18,4 meses.
^b Mediana de SG no alcanzada en ninguno de los brazos. p < 0,005 para SG

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier para la SLP (población ITT) en el Estudio PCYC-1115-CA

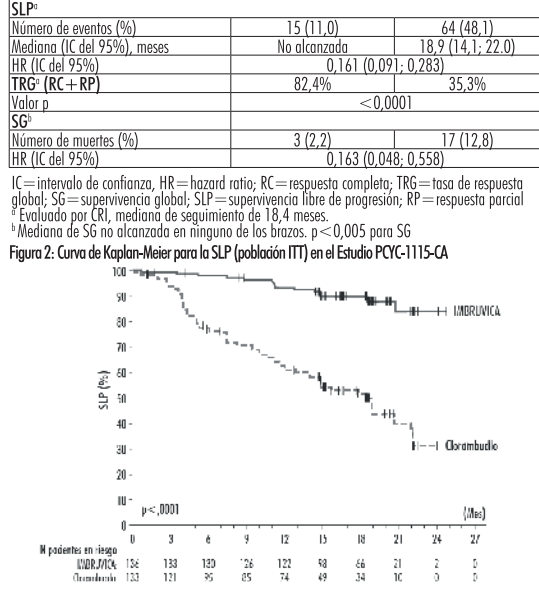
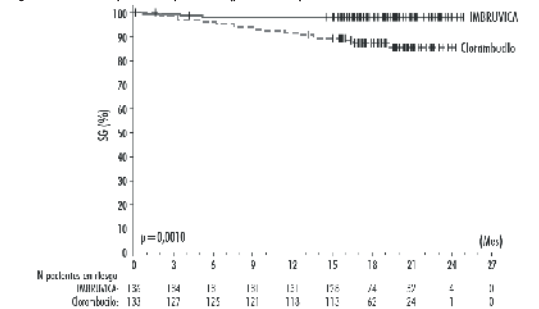


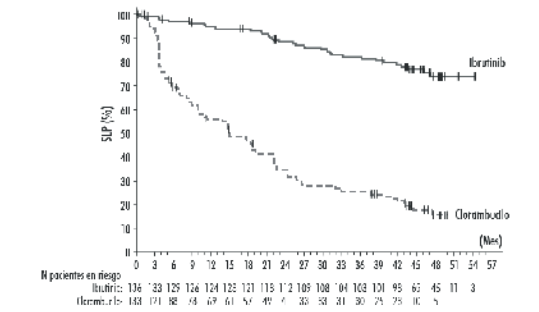
Figura 3: Curva de Kaplan-Meier para la SG (población ITT) en el Estudio PCYC-1115-CA



Seguimiento durante 48 meses. Con una mediana de tiempo de seguimiento en el estudio de 48 meses, en el Estudio

PCYC-1115-CA y su estudio de extensión, se observó una reducción del 86% del riesgo de muerte o progresión según la evaluación del investigador en los pacientes del brazo de IMBRUVICA. La mediana de la SLP evaluada por el investigador no se alcanzó en el brazo de IMBRUVICA y fue de 15 meses (IC del 95% [10,22; 19,35]) en el brazo de clorambucilo; (HR=0,14 [IC del 95% (0,09; 0,21)]). La SLP estimada a los 4 años fue del 73,9% en el brazo de IMBRUVICA y del 15,5% en el brazo de clorambucilo, respectivamente. En la figura 4 se muestra la curva de Kaplan-Meier para la SLP actualizada. La TRG evaluada por el investigador fue del 91,2% en el brazo de IMBRUVICA y del 36,8% en el brazo de clorambucilo. La tasa de RC según los criterios del IWCL fue del 16,2% en el brazo de IMBRUVICA y del 3,0% en el brazo de clorambucilo. En el momento del seguimiento a largo plazo, un total de 73 sujetos (54,9%) que fueron aleatorizados originalmente al brazo de clorambucilo recibieron posteriormente ibrutinib tras cambiar de grupo de tratamiento. La estimación de referencia de Kaplan-Meier de la SG a los 48 meses fue del 85,5% en el brazo de IMBRUVICA. El efecto terapéutico de ibrutinib en el Estudio PCYC-1115-CA fue uniforme en los pacientes de alto riesgo con del17p/mutación TP53, del11q y/o IGHV no mutado.

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier para la SLP (población ITT) en el Estudio PCYC-1115-CA con seguimiento de 48 meses



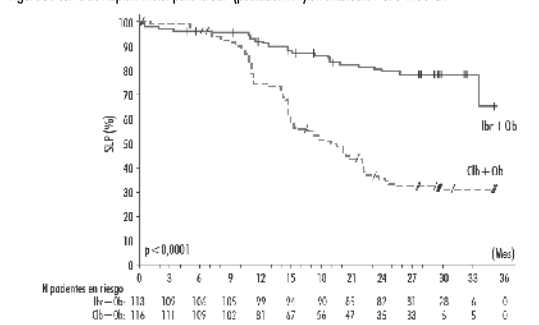
Tratamiento combinado. La seguridad y la eficacia de IMBRUVICA en pacientes con LLC/LP no tratados previamente se evaluaron más a fondo en un estudio de fase 3, aleatorizado, multicéntrico y abierto (PCYC-1130-CA) de IMBRUVICA en combinación con obinutuzumab frente a clorambucilo en combinación con obinutuzumab. En el estudio participaron pacientes de 65 años o más o bien de menos de 65 años con afectaciones médicas coexistentes, función renal reducida medida por un aclaramiento de creatinina < 70 ml/min o presencia de del17p/mutación TP53. Se aleatorizó a los pacientes (n=229) en proporción 1:1 para recibir IMBRUVICA 420 mg al día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o clorambucilo en una dosis de 0,5 mg/kg los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días durante 6 ciclos. En ambos brazos, los pacientes recibieron 1.000 mg de obinutuzumab los días 1, 8 y 15 del primer ciclo, y después tratamiento el primer día de los 5 ciclos posteriores (6 ciclos en total, 28 días cada uno). La primera dosis de obinutuzumab se dividió entre el día 1 (100 mg) y el día 2 (900 mg). La mediana de edad era de 71 años (intervalo de 40 a 87 años), el 64% de los pacientes eran varones y el 96% caucásicos. Todos los pacientes presentaban un estado funcional basal del ECOG de 0 (48%) o de 1-2 (52%). En el momento basal, el 52% presentaban un estado clínico avanzado (Estadio III o IV de Rai), el 32% presentaban enfermedad voluminosa (≥ 5 cm), el 44% tenían anemia basal, el 22% tenían trombocitopenia basal, el 28% presentaban un $GCL < 60$ ml/min y la mediana de la puntuación de enfermedades acumuladas en geriatría (ORG-G) era de 4 (intervalo de 0 a 12). En el momento basal, el 65% de los pacientes presentaban LLC/LP con factores de alto riesgo (del17p/mutación TP53 [18%], del11q [15%] o IGHV no mutado [54%]). La supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el CRI conforme a los criterios del IWCL indicó una reducción estadísticamente significativa del 77% en el riesgo de muerte o progresión en el brazo de IMBRUVICA. Con una mediana de tiempo de seguimiento en el estudio de 31 meses, la mediana de la SLP no se alcanzó en el brazo de IMBRUVICA + obinutuzumab y fue de 19 meses en el brazo de clorambucilo + obinutuzumab. Los resultados de eficacia del Estudio PCYC-1130-CA se presentan en la Tabla 5 y la curva de Kaplan-Meier para la SLP, en la Figura 5.

Tabla 5: Resultados de eficacia en el Estudio PCYC-1130-CA

Criterio de valoración	IMBRUVICA + Obinutuzumab N=113	Clorambucilo + Obinutuzumab N=116
Supervivencia libre de progresión ^a		
Número de episodios (%)	24 (21,2)	74 (63,8)
Mediana (IC del 95%), meses	No alcanzada	19,0 (15,1; 22,1)
HR (IC del 95%)	0,23 (0,15; 0,37)	
Tasa de respuesta global ^b (%)	88,5	73,3
RC ^c	19,5	7,8
RP ^d	69,0	65,5

IC=intervalo de confianza; HR=hazard ratio; RC=respuesta completa; RP=respuesta parcial.
^a Evaluado por CRI.
^b Incluye un paciente del brazo de IMBRUVICA + obinutuzumab con una respuesta completa con recuperación medular incompleta (RCI).
^c RP=RP+RPg.

Figura 5: Curva de Kaplan-Meier para la SLP (población ITT) en el Estudio PCYC-1130-CA



El efecto terapéutico de ibrutinib fue uniforme en toda la población con LLC/LP de alto riesgo (del17p/mutación TP53, del11q o IGHV no mutado), con un HR para la SLP de 0,15 [IC del 95% (0,09; 0,27)], como se muestra en la tabla 6. Las estimaciones de la tasa de SLP a los 2 años en la población con LLC/LP de alto riesgo fueron del 78,8% [IC del 95% (67,3; 86,7)] y 15,5% [IC del 95% (8,1; 25,2)] en los brazos de IMBRUVICA + obinutuzumab y clorambucilo + obinutuzumab, respectivamente.

Tabla 6: Análisis de subgrupos de la SLP (Estudio PCYC-1130-CA)

Todos los sujetos	N	Hazard ratio	IC del 95%
Riesgo alto (del17p/TP53/del11q/IGHV no mutado)	229	0,231	0,145; 0,367
Si	148	0,154	0,087; 0,270
No	81	0,521	0,221; 1,231
Del17p/TP53			
Si	41	0,109	0,031; 0,380
No	188	0,275	0,166; 0,455
FISH			
Del17p	32	0,141	0,039; 0,506
Del11q	35	0,131	0,030; 0,573
Otros	162	0,302	0,176; 0,520
IGHV no mutado			
Si	123	0,150	0,084; 0,269
No	91	0,300	0,120; 0,749
Edad			
< 65	46	0,293	0,122; 0,705
≥ 65	183	0,215	0,125; 0,372
Enfermedad voluminosa			
< 5 cm	154	0,289	0,161; 0,521
≥ 5 cm	74	0,184	0,085; 0,398
Estado de Rai			
0/VI	110	0,221	0,115; 0,424
III/IV	119	0,246	0,127; 0,477
ECOG según el CRD			
0	110	0,226	0,110; 0,464
1-2	119	0,239	0,130; 0,438

Hazard ratio basado en análisis no estratificados

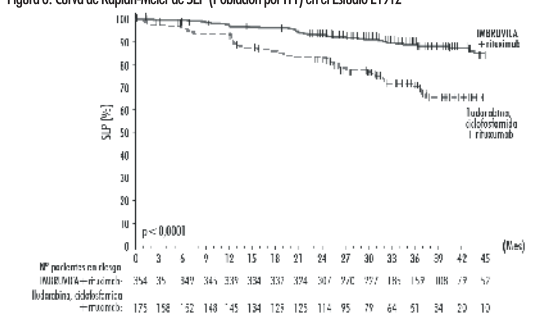
Se observaron reacciones relacionadas con la infusión de cualquier grado en el 25% de los pacientes tratados con IMBRUVICA + obinutuzumab y en el 58% de los tratados con clorambucilo + obinutuzumab. Se observaron reacciones relacionadas con la infusión graves o de grado 3 o mayor en el 3% de los pacientes tratados con IMBRUVICA + obinutuzumab y en el 9% de los tratados con clorambucilo + obinutuzumab. La seguridad y eficacia de IMBRUVICA en pacientes con LLC/LP previamente no tratado fueron evaluadas más a fondo en un estudio fase 3, aleatorizado, multicéntrico y abierto (E1912) de IMBRUVICA en combinación con rituximab (IR) versus el estándar de inmunoterapia con fludarabina, ciclofosfamida, y rituximab (FCR). El estudio incluyó pacientes no tratados previamente con LLC/LP de 70 años o menos. Los pacientes con del17p fueron excluidos del estudio. Los pacientes (n=529) fueron aleatorizados 2:1 para recibir IR o FCR. IMBRUVICA se administró a dosis de 420 mg al día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Fludarabina fue administrada a dosis de 25 mg/m² y la ciclofosfamida fue administrada a dosis de 250 mg/m², ambas en los días 1, 2 y 3 de los Ciclos 1-6. Rituximab se inició en el Ciclo 2 para el brazo de IR y en el Ciclo 1 para el brazo de FCR y se administró a dosis de 50 mg/m² en el día 1 del primer ciclo, 325 mg/m² en el día 2 del primer ciclo y 500 mg/m² en el día 1 de los 5 ciclos posteriores, para un total de 6 ciclos. Cada ciclo fue de 28 días. La mediana de edad era de 58 años (intervalo de 28 a 70 años), el 67% eran varones y el 90% eran caucásicos. Todos los pacientes tenían un estado funcional basal del ECOG de 0 a 1 (98%) o 2 (2%). En el estado basal, el 43% de los pacientes presentaban Estadio III o IV de Rai y el 59% de los pacientes presentaban LLC/LP con factores de alto riesgo (mutación TP53 [6%], del11q [22%] o IGHV no mutado [53%]). Con una mediana de seguimiento del estudio de 37 meses, los resultados de eficacia para E1912 se muestran en la Tabla 7. La curva de Kaplan-Meier para SLP evaluada de acuerdo con los criterios del IWCL y la SG se muestran en las Figuras 6 y 7, respectivamente.

Tabla 7: Resultados de eficacia en el Estudio E1912

Criterio de valoración	Ibrutinib + rituximab (IR) N=354	Fludarabina, Ciclofosfamida y Rituximab (FCR) N=175
Supervivencia libre de progresión		
Número de episodios (%)	41 (12)	44 (25)
Progresión de la enfermedad	3	38
Episodios de muerte	2	6
Mediana (IC del 95%), meses	NE (49,4; NE)	NE (47,1; NE)
HR (95% IC)	0,34 (0,22; 0,52)	
Valor p ^a	p < 0,0001	
Supervivencia global		
Número de muertes (%)	4 (1)	10 (6)
HR (95% IC)	0,17 (0,05; 0,54)	
Valor p ^a	0,0007	
Tasa de respuesta global ^b (%)	96,9	85,7

^a El Valor p es de análisis log-rank no estratificado.
^b Evaluado por el investigador.
HR = hazard ratio; NE = no estimable

Figura 6: Curva de Kaplan-Meier de SLP (Población por ITT) en el Estudio E1912



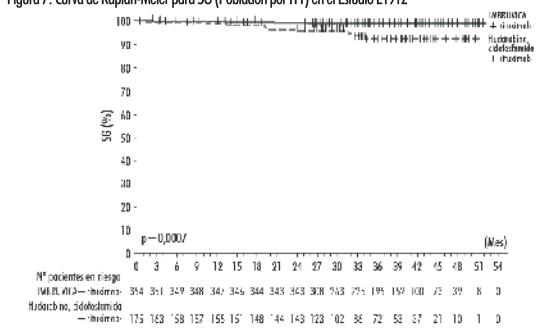
El efecto del tratamiento de ibrutinib fue consistente en la población con LLC/LP de alto riesgo (mutación TP53, del11q o IGHV no mutado), con una HR para la SLP de 0,23 [95% IC (0,13; 0,40)], p < 0,0001, como se muestra en la tabla 8. Las estimaciones de la tasa de SLP a tres años para la población de LLC/LP de alto riesgo fueron 90,4% [95% IC (85,4; 93,7)] y 60,3% [95% IC (46,2; 71,8)] en los brazos de IR y FCR, respectivamente.

Tabla 8: Análisis de la SLP por subgrupos (Estudio E1912)

Todos los sujetos	N	Hazard Ratio	95% IC
Riesgo alto (del17p/TP53/del11q/IGHV no mutado)	529	0,340	0,222; 0,522
Si	313	0,231	0,132; 0,404
No	216	0,568	0,292; 1,105
del11q			
Si	117	0,199	0,088; 0,453
No	410	0,433	0,260; 0,722
IGHV no mutado			
Si	281	0,233	0,129; 0,421
No	112	0,741	0,276; 1,993
Enfermedad voluminosa			
< 5 cm	316	0,393	0,217; 0,711
≥ 5 cm	194	0,257	0,134; 0,494
Estado de Rai			
0/VI	301	0,398	0,224; 0,708
III/IV	228	0,281	0,148; 0,534
ECOG			
0	335	0,242	0,138; 0,422
1-2	194	0,551	0,271; 1,118

Hazard ratio basado en análisis no estratificado

Figura 7: Curva de Kaplan-Meier para SG (Población por ITT) en el Estudio E1912



Pacientes con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo. Monoterapia. La seguridad y eficacia de IMBRUVICA en pacientes con LLC se demostró en un estudio aleatorizado y controlado. El estudio multicéntrico abierto (PCYC-1102-CA) se realizó en 51 pacientes con LLC en recaída o refractario, que recibieron 420 mg una vez al día. IMBRUVICA se administró hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La mediana de la edad fue de 68 años (intervalo: de 37 a 82 años), la mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico fue de 80 meses y la mediana del número de tratamientos previos fue de 4 (intervalo: de 1 a 12 tratamientos), incluyendo un análogo de nucleósidos previo en el 92,2%, rituximab previo en el 98,0%, un alquilonal previo en el 86,3%, bendamustina previo en el 39,2% y obinutuzumab previo en el 19,6%. En el momento basal, el 39,2% de los pacientes se encontraban en el estadio IV de Rai, el 45,1% presentaba enfermedad voluminosa (≥ 5 cm), el 35,3% presentaba delación del 17p y el 31,4% delación del 11q. La TRG fue evaluada por los investigadores y por el CRI aplicando los criterios del 2008 del IWCL. Con una mediana de duración del tratamiento de 16,4 meses, la TRG evaluada por el CRI para los 51 pacientes en recaída o refractarios fue del 64,7% (IC del 95%: 50,1%; 77,6%), todos RP. La TRG, incluida la RP con linfocitos fue del 70,6%. La mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 1,9 meses. La DR vino entre 3,9 y 2,4+ meses. No se alcanzó la mediana de la DR. Se realizó un estudio multicéntrico de fase 3, aleatorizado y abierto en el que se comparó IMBRUVICA con obinutuzumab (PCYC-1112-CA) en pacientes con LLC en recaída o refractario. Los pacientes (n=391) fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir 420 mg diarios de IMBRUVICA hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, o hasta 12 dosis de obinutuzumab (300/2.000 mg). 57 pacientes aleatorizados a obinutuzumab cambiaron de grupo de tratamiento para recibir IMBRUVICA tras presentar progresión de la enfermedad. La mediana de la edad era

de 67 años (intervalo: de 30 a 88 años), el 68% eran varones y el 90% caucásicos. Todos los pacientes presentaban un estado funcional basal del ECOG de 0 ó 1. La mediana del tiempo desde el diagnóstico era de 91 meses y la mediana del número de tratamientos previos era 2 (intervalo: de 1 a 13 tratamientos). En el momento basal, el 58% de los pacientes presentaban al menos un tumor ≥ 5 cm. El 32% de los pacientes tenían una delección del 17p (el 50% de los pacientes tenían una delección 17p/mutación TP53), el 24% una delección del 11q y el 47% tenía IGHV no mutado. La supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por un CRI conforme a los criterios del IWCLL indicó una reducción estadísticamente significativa del 78% en el riesgo de mortalidad o progresión para los pacientes del grupo de IMBRUVICA. El análisis de la SG demostró una reducción estadísticamente significativa del 57% en el riesgo de mortalidad para los pacientes del grupo de IMBRUVICA. En la Tabla 9 se muestran los resultados de eficacia obtenidos en el Estudio PCYC-1112-CA.

Tabla 9: Resultados de eficacia en pacientes con LLC (Estudio PCYC-1112-CA)

Criterio de valoración	IMBRUVICA N=195	Oftatumumab N=196
Mediana de SLP	No alcanzada	8,1 meses
	HR=0,215 [IC 95%: 0,146; 0,317]	
SG ^a	HR=0,434 [IC 95%: 0,238; 0,789] ^b	
	HR=0,387 [IC 95%: 0,216; 0,695] ^c	
TRG ^d (%)	42,6	4,1
TRG, incluyendo RP con linfocitosis ^e (%)	62,6	4,1

HR=hazard ratio; IC=intervalo de confianza; TRG=tasa de respuesta global; SG=supervivencia global; SLP=supervivencia libre de progresión; RP=respuesta parcial.
^a Mediana de la SG no alcanzada en ninguno de los grupos, $p < 0,005$ para SG.
^b Los pacientes aleatorizados a oftatumumab fueron censurados al iniciar el tratamiento con IMBRUVICA.
^c Análisis de sensibilidad en el que los pacientes que cambiaron del grupo de oftatumumab no fueron censurados en la fecha de la primera dosis de IMBRUVICA.
^d Conforme al CRI. Fue necesario repetir las IC para confirmar la respuesta.
^e Todas las respuestas alcanzadas fueron RP; $p < 0,0001$ para la TRG.
 Mediana del tiempo de seguimiento en el estudio=9 meses

La eficacia fue similar en todos los subgrupos examinados, incluso en pacientes con y sin delección de 17p, un factor de estratificación predefinido (Tabla 10).

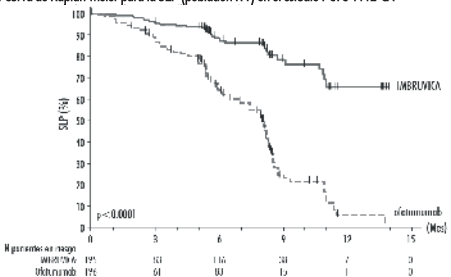
Tabla 10: Análisis de subgrupos de la SLP (Estudio PCYC-1112-CA)

Todos los individuos	N	Razón de riesgo	IC del 95%
Del 17p	391	0,210	(0,143; 0,308)
Sí	127	0,247	(0,136; 0,450)
No	264	0,194	(0,117; 0,323)
Enfermedad refractoria a análogo de purina			
Sí	175	0,178	(0,100; 0,320)
No	216	0,242	(0,145; 0,404)
Edad			
< 65	152	0,166	(0,088; 0,315)
≥ 65	239	0,243	(0,149; 0,395)
Número de líneas previas			
< 3	198	0,189	(0,100; 0,358)
≥ 3	193	0,212	(0,130; 0,344)
Enfermedad voluminosa			
< 5 cm	163	0,237	(0,127; 0,442)
≥ 5 cm	225	0,191	(0,117; 0,311)

Razón de riesgo basado en el análisis no estratificado

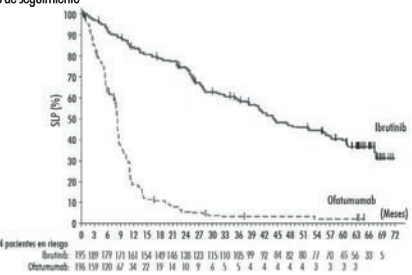
En la figura 8 se muestra la curva de Kaplan-Meier para la SLP.

Figura 8: Curva de Kaplan-Meier para la SLP (población ITT) en el estudio PCYC-1112-CA



Análisis final tras un seguimiento durante 65 meses. Con una mediana de tiempo de seguimiento en el estudio de 65 meses en el Estudio PCYC-1112-CA, se observó una reducción del 85% del riesgo de muerte o progresión según la evaluación del investigador en los pacientes del brazo de IMBRUVICA. La mediana de la SLP evaluada por el investigador siguiendo los criterios IWCLL fue de 44,1 meses [IC del 95% (38,47; 56,18)] en el brazo de IMBRUVICA y de 8,1 meses [IC del 95% (7,79; 8,25)] en el brazo de oftatumumab, respectivamente; HR=0,15 [IC del 95% (0,11; 0,20)]. En la figura 9 se muestra la curva de Kaplan-Meier para la SLP actualizada. La TRG evaluada por el investigador fue del 87,7% en el brazo de IMBRUVICA frente al 22,4% en el brazo de oftatumumab. En el momento del análisis final, 133 (67,9%) de los 196 sujetos que fueron aleatorizados originalmente al brazo de oftatumumab habían pasado a recibir ibrutinib. La mediana de la SLP2 evaluada por el investigador (tiempo desde aleatorización hasta evento SLP después de la primera terapia antineoplásica posterior) siguiendo los criterios IWCLL fue de 65,4 meses [IC del 95% (51,6; no alcanzada)] en el brazo de IMBRUVICA y 38,5 meses [IC del 95% (19,98; 47,24)] en el brazo de oftatumumab, respectivamente; HR=0,54 [IC del 95% (0,41; 0,71)]. La mediana de SG fue de 67,7 meses [IC del 95% (61,0; no alcanzada)] en el brazo de IMBRUVICA. El efecto terapéutico de ibrutinib en el Estudio PCYC-1112-CA fue uniforme en los pacientes de alto riesgo con delección 17p/mutación TP53, delección 11q y/o IGHV no mutado.

Figura 9: Curva de Kaplan-Meier para la SLP (población ITT) en el Estudio PCYC-1112-CA Análisis final con 65 meses de seguimiento



Tratamiento en combinación. La seguridad y eficacia de IMBRUVICA en pacientes con LLC previamente tratados fueron evaluados adicionalmente en un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego de fase 3 de IMBRUVICA en combinación con BR frente a placebo junto con BR (Estudio CLL3001). Los pacientes (n=578) fueron aleatorizados 1:1 para recibir 420 mg diarios de IMBRUVICA o placebo en combinación con BR hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Todos los pacientes recibieron BR por un máximo de seis ciclos de 28 días. La dosis de bendamustina era de 70 mg/m² vía infusión IV durante 30 minutos los días 2 y 3 del ciclo 1, y los días 1 y 2 de los ciclos 2-6 hasta un máximo de 6 ciclos. Rituximab se administró a dosis de 375 mg/m² el día 1 del primer ciclo, y a dosis de 500 mg/m² el día 1 de los ciclos 2 al 6. Noventa pacientes aleatorizados a placebo + BR cambiaron de grupo de tratamiento para recibir IMBRUVICA después de la progresión confirmada por el CRI. La mediana de edad era de 64 años (intervalo, 31 a 86 años), el 66% eran varones y el 91% caucásicos. Todos los pacientes presentaban un estado funcional basal del ECOG de 0 ó 1. La mediana de tiempo desde el diagnóstico fue de 6 años, y la mediana del número de tratamientos previos fue 2 (intervalo: de 1 a 11 tratamientos). En el momento basal, el 58% de los pacientes presentaba al menos un tumor ≥ 5 cm, el 26% tenían del 11q. La supervivencia libre de progresión (SLP) fue evaluada por un CRI conforme a los criterios del IWCLL. Los resultados de eficacia en el Estudio CLL3001 se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11: Resultados de Eficacia en pacientes con LLC (Estudio CLL3001)

Criterio de valoración	IMBRUVICA + BR N=289	Placebo + BR N=289
SLP ^a	No alcanzada	13,3 (11,3; 13,9)
	HR=0,203 [IC del 95%: 0,150; 0,276]	
TRG ^b (%)	87,7	67,8
SG ^c	HR=0,628 [IC del 95%: 0,385; 1,024]	

IC=intervalo de confianza; HR=hazard ratio; TRG=tasa de respuesta global; SG=supervivencia global; SLP=supervivencia libre de progresión.
^a Evaluado por CRI.
^b Evaluado por CRI. TRG (respuesta completa, respuesta completa con recuperación medular incompleta, respuesta nodular parcial, respuesta parcial).
^c Mediana de SG no alcanzada en ninguno de los brazos.

MW. Monoterapia. La seguridad y eficacia de IMBRUVICA en MW (linfoma linfoplasmocítico excretor de IgM) se evaluó en un ensayo abierto, multicéntrico, de un único brazo con 63 pacientes previamente tratados. La mediana de edad fue de 63 años (intervalo: de 44 a 86 años), el 76% fueron varones, y el 95% caucásicos. Todos los pacientes presentaban un estado funcional basal del ECOG de 0 ó 1. La mediana de tiempo desde el diagnóstico fue de 74 meses, y la mediana del número de tratamientos previos fue 2 (intervalo: de 1 a 11 tratamientos). En el momento basal, la mediana del valor IgM sérico fue de 3,5 g/dL, y el 60% de los pacientes presentaron anemia (hemoglobina ≤ 11 g/dL o 6,8 mmol/L). IMBRUVICA se administró por vía oral a dosis de 420 mg una vez al día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El criterio de valoración principal en este estudio fue la TRG evaluada por el investigador. La TRG y DR fueron evaluadas aplicando los criterios adoptados por el Tercer Grupo de Trabajo Internacional de MW (Third International Workshop of MW). Los resultados de IMBRUVICA se muestran en la Tabla 12.

Tabla 12: TRG y DR en pacientes con MW

Criterio de valoración	Total (N=63)
TRG (%)	87,3
IC del 95% (%)	(76,5; 94,4)
RPMB (%)	14,3
RP (%)	55,6
RM (%)	17,5
Mediana de la DR meses (intervalo)	NA (0,03+; 18,8+)

IC=intervalo de confianza; DR=duración de la respuesta; NA=no alcanzada; RM=respuesta mínima; RP=respuesta parcial; RPMB=respuesta parcial muy buena; TRG=RM+RP+RPMB. Mediana del tiempo de seguimiento en el estudio=14,8 meses

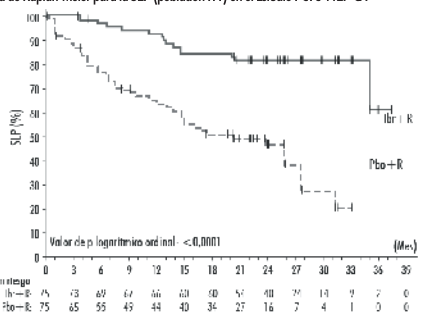
La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 1 mes (intervalo, 0,7-13,4 meses). Los resultados de eficacia fueron también evaluados por un CRI demostrando una TRG de 83%, con una tasa de RPMB del 11% y una tasa de RP del 51%. **Tratamiento combinado.** La seguridad y la eficacia de IMBRUVICA en el MW se evaluaron más a fondo en pacientes con MW no tratados o tratados previamente en un estudio de fase 3 aleatorizado, multicéntrico y doble ciego de IMBRUVICA en combinación con rituximab frente a placebo en combinación con rituximab (PCYC-1127-CA). Se aleatorizó a los pacientes (n=150) en proporción 1:1 para recibir IMBRUVICA 420 mg al día en combinación con rituximab hasta que se produjera la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Rituximab se administró semanalmente en una dosis de 375 mg/m² durante 4 semanas consecutivas (semanas 1-4) seguidas de un segundo ciclo de rituximab semanal durante 4 semanas consecutivas (semanas 17-20). La mediana de edad era de 69 años (intervalo de 36 a 89 años), el 66% de los pacientes eran varones y el 79% caucásicos. El 39% de los pacientes tenían un estado funcional del ECOG basal de 0 ó 1 y el 7% presentaban un estado funcional del ECOG basal de 2. El 45% de los pacientes no habían sido tratados previamente, la mediana del número de tratamientos previos era de 2 (intervalo de 1 a 6 tratamientos). En el momento basal, la mediana del valor de IgM sérico era de 3,2 g/dL (intervalo de 0,6 a 8,3 g/dL), el 63% de los pacientes tenían anemia (hemoglobina ≤ 11 g/dL o 6,8 mmol/L), el estado de mutaciones MYD88 L265P estaba presente en el 77% de los pacientes y ausente en el 13% de los pacientes, y el 9% de los pacientes no eran evaluables en cuanto a mutaciones. La supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el CRI indicó una reducción estadísticamente significativa del 80% en el riesgo de muerte o progresión en el brazo de IMBRUVICA. Los resultados de eficacia del Estudio PCYC-1127-CA se presentan en la Tabla 13 y la curva de Kaplan-Meier para la SLP en la Figura 10. Los hazard ratios para la SLP en los pacientes no tratados previamente, los pacientes tratados previamente y los pacientes con o sin mutaciones MYD88 L265P fueron coincidentes con los hazard ratios para la SLP en la población ITT.

Tabla 13: Resultados de eficacia en el Estudio PCYC-1127-CA

Criterio de valoración	IMBRUVICA + R N=75	Placebo + R N=75
Supervivencia libre de progresión ^a		
Número de episodios (%)	14 (18,7)	47 (56,0)
Mediana [IC del 95%], meses	No alcanzada	20,3 (13,7; 27,6)
HR [IC del 95%]		0,20 (0,11; 0,38)
THST ^b		
Mediana [IC del 95%], meses	No alcanzada	18,1 (11,1; NE)
HR [IC del 95%]		0,1 (0,04; 0,23)
Mejor respuesta global (%)		
RP	2,7	1,3
RPMB	22,7	4,0
RP	46,7	26,7
RM	20,0	14,7
TRG	92,0	46,7
Tasa de respuesta global (RC, RPMB, RP, RM) ^c (%)		
Mediana de la duración de la respuesta global, meses (intervalo)	No alcanzada (1,9+; 36,4+)	24,8 (1,9; 30,3+)
Tasa de respuesta (RC, RPMB, RP) ^c (%)	72,0	32,0
Mediana de duración de la respuesta, meses (intervalo)	No alcanzada (1,9+; 36,4+)	21,2 (4,6; 25,8)
Tasa de mejoría mantenida de la hemoglobina ^c (%)	73,3	41,3

IC=intervalo de confianza; RC=respuesta completa; HR=hazard ratio; RM=respuesta menor; NE=no estimable; RP=respuesta parcial; R=rituximab; THST=tiempo hasta el siguiente tratamiento; RPMB=respuesta parcial muy buena.
^a Evaluado por CRI.
^b El valor de p asociado a la tasa de respuesta fue < 0,0001.
^c Definición como un aumento ≥ 2 g/dL con respecto al valor basal (con independencia del valor basal) o como un aumento a > 11 g/dL con una mejoría $\geq 0,5$ g/dL si el valor basal era ≤ 11 g/dL.
 Mediana del tiempo de seguimiento en el estudio=26,5 meses.

Figura 10: Curva de Kaplan-Meier para la SLP (población ITT) en el Estudio PCYC-1127-CA



Se observaron reacciones relacionadas con la infusión de grado 3 ó 4 en el 1% de los pacientes tratados con IMBRUVICA + rituximab y en el 16% de los tratados con placebo + rituximab. Se produjo una exacerbación tumoral en forma de aumento de la IgM en el 8,0% de los sujetos del brazo de IMBRUVICA + rituximab y en el 46,7% de los del brazo de placebo + rituximab. El Estudio PCYC-1127-CA contó con un brazo de monoterapia independiente formado por 31 pacientes con MW tratados previamente que no habían respondido al tratamiento previo con rituximab y que recibieron IMBRUVICA en monoterapia. La mediana de edad era de 67 años (intervalo de 47 a 90 años). El 81% de los pacientes tenía un estado funcional del ECOG basal de 0 ó 1 y el 19% presentaban un estado funcional del ECOG basal de 2. La mediana del número de tratamientos previos era de 4 (intervalo de 1 a 7 tratamientos). La tasa de respuesta según el CRI observado en el brazo de monoterapia fue del 71% (0% de RC, 29% de RPMB, 42% de RP). La tasa de respuesta global según el CRI observada en el brazo de monoterapia fue del 87% (0% de RC, 29% de RPMB, 42% de RP, 16% de RM). Con una mediana de tiempo de seguimiento en el estudio de 34 meses (intervalo de 8,6+ a 37,7 meses), no se ha alcanzado la mediana de la duración de la respuesta. **Población pediátrica.** La Agencia Europea de Medicamentos ha emitido el título de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con IMBRUVICA en los diferentes grupos de población pediátrica en LCL y linfoma linfoplasmocítico (LLP) (para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica, ver sección 4.2). **5.2 Propiedades farmacocinéticas.** Absorción. Ibrutinib se absorbe rápidamente tras su administración oral, con una mediana del T_{max} de entre 1 y 2 horas. La biodisponibilidad absoluta en condiciones de ayuno (n=8) fue del 2,9% (IC 90%: 2,1-3,9) y se duplicó al combinarlo con una comida. La farmacocinética de ibrutinib no difiere significativamente en pacientes con distintas neoplasias malignas de los linfocitos B. La exposición o aumento con dosis de hasta 840 mg. El AUC en el estado estacionario que se observó en pacientes tratados con 560 mg es de (media \pm desviación estándar) 953 \pm 705 ng h/mL. La administración de ibrutinib en condiciones de ayuno tuvo como resultado una exposición de aproximadamente el 60% (AUC₀₋₂₄) en comparación tanto con 30 minutos antes, como 30 minutos después (condiciones con alimentos) o 2 horas después de un desayuno rico en grasas. Ibrutinib tiene una solubilidad dependiente del pH, con una solubilidad más baja a pH más alto. En individuos sanos en ayunas a los que se les administró una dosis única de 560 mg de ibrutinib después de tomar 40 mg de omeprazol diariamente durante 5 días, comparado con ibrutinib solo, los ratios de media geométrica (IC 90%) fueron 83% (68-102%), 92% (78-110%) y 38% (26-53%) para AUC₀₋₂₄, AUC₀₋₁₂ y C_{max}, respectivamente. Distribución. La unión reversible de ibrutinib a proteínas plasmáticas humanas *in vitro* fue del 97,3% no dependiente de la concentración en el intervalo de 50 a 1.000 ng/mL. El volumen de distribución aparente en el estado estacionario (V_{d,ss}) fue de aproximadamente 10.000 L. Metabolismo. Ibrutinib se metaboliza principalmente por el CYP3A4 para dar un metabolito dihidrodialcico con una actividad inhibitoria de la BTK aproximadamente 15 veces menor que la de ibrutinib. La implicación del CYP2D6 en el metabolismo de ibrutinib parece ser mínima. Por consiguiente, no es necesaria ninguna precaución en pacientes con diferentes genotipos de la CYP2D6. Eliminación. El aclaramiento aparente (CL/F) es de aproximadamente 1.000 L/h. La semivida de ibrutinib es de 4 a 13 horas. Después de la administración de una dosis única oral de ibrutinib radiomarcado con [¹⁴C] a personas sanas, aproximadamente el 90% de la radiactividad se eliminó en el plazo de 168 horas, excretándose la mayor parte (80%) en las heces y <10% en la orina. El ibrutinib intacto representó aproximadamente el 1% del ibrutinib radiomarcado excretado en las heces y nada fue excretado en la orina. **Poblaciones especiales. Pacientes de edad avanzada.** La farmacocinética poblacional indicó que la edad no influye significativamente en el aclaramiento de ibrutinib de la circulación. **Población pediátrica.** No se han realizado estudios farmacocinéticos con IMBRUVICA en pacientes menores de 18 años. **Sexo.** Los datos de la farmacocinética poblacional indicaron que el género no influye significativamente en el aclaramiento de ibrutinib de la circulación. **Raza.** Los datos disponibles son insuficientes para evaluar el posible efecto de la raza en la farmacocinética de ibrutinib. **Peso corporal.** Los datos de farmacocinética poblacional indicaron que el peso corporal (intervalo: de 41 a 146 kg; media [DE]: 83 [19 kg]) tuvo un efecto insignificante en el aclaramiento de ibrutinib. **Insuficiencia renal.** La eliminación renal de ibrutinib es mínima; la eliminación urinaria de metabolitos es <10% de la dosis. No se han realizado estudios específicos hasta la fecha en sujetos con deterioro de la función renal. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave o en diálisis (ver sección 4.2). **Insuficiencia hepática.** Ibrutinib se metaboliza en el hígado. Se realizó un ensayo en sujetos con insuficiencia hepática sin cáncer a los que se administró una dosis única de 140 mg del medicamento en condiciones de ayuno. El efecto que tuvo la insuficiencia hepática varió considerablemente entre los individuos, pero por término medio se observó un incremento de 2,7, 8,2 y 9,8 veces en la exposición a ibrutinib (AUC₀₋₂₄) de los sujetos con insuficiencia hepática leve (n=6, Clase A de Child-Pugh), moderada (n=10, Clase B de Child-Pugh) y grave (n=8, Clase C de Child-Pugh), respectivamente. La fracción libre de ibrutinib aumentó también con el grado de deterioro, con un 3,0%, un 3,8% y un 4,8% en los sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con el 3,3% en el plasma de los controles sanos emparejados en este estudio. Se estima que el correspondiente aumento de la exposición a la fracción libre de ibrutinib (AUC₀₋₂₄) es de 4,1, 9,8 y 13 veces en los sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente (ver sección 4.2). **Administración conjunta con sustratos/inhibidores de transportadores.** Estudios *in vitro* indicaron que ibrutinib no es un sustrato de la P-gp, ni de otros transportadores importantes, excepto del OCT2. El metabolito dihidrodialcico y otros metabolitos son sustrato de la P-gp. Ibrutinib es un inhibidor de la P-gp y de la BCRP *in vitro* (ver sección 4.5). **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Los siguientes efectos adversos se observaron en estudios de 13 semanas de duración realizados en ratas y perros. Se observó ibrutinib inducía efectos gastrointestinales (heces blandas/diarrea y/o inflamación) y depleción linfocitaria en ratas y perros con un Nivel Sin Efecto Adverso Observado (NOAEL) de 30 mg/kg/día en ambas especies. Teniendo en cuenta la exposición media (AUC) a la dosis diaria de 560 mg/día, los cocientes de AUC fueron de 2,6 y 21 al NOAEL en ratas macho y hembra, y de 0,4 y 1 al NOAEL en perros macho y hembra, respectivamente. Los márgenes para el Nivel Más Bajo con Efectos Observados (LOEL) (60 mg/kg/día) en el perro son de 3,6 veces (machos) y de 2,3 veces (hembras). En ratas, se observó atrofia moderada de los glándulos pancreáticos (considerado un efecto adverso) con dosis ≥ 100 mg/kg en ratas macho (margen de exposición de AUC de 2,6 veces), pero no se observó en hembras con dosis de hasta 300 mg/kg/día (2,3 veces el margen de exposición AUC). Se observó una ligera disminución del hueso trabecular cortical en ratas hembra a las que se administró ≥ 100 mg/kg/día (20,3 veces el margen de exposición AUC). Todos los efectos gastrointestinales, linfocitos y huesos remitieron después de periodos de recuperación de 6 a 13 semanas. Los efectos pancreáticos remitieron parcialmente durante periodos similares de recuperación. No se han realizado estudios de toxicidad juvenil. **Carcinogenicidad/genotoxicidad.** Ibrutinib no mostró carcinogenicidad en un estudio de 6 meses en ratón transgénico (TgASH2) a dosis orales de hasta 2.000 mg/kg/día, con un margen de exposición de aproximadamente 23 (machos) a 37 (hembras) veces superior al AUC de ibrutinib en seres humanos, con una dosis de 560 mg al día. Ibrutinib no tiene propiedades genotóxicas cuando se ha probado en bacterias, células de mamíferos o en ratones. **Toxicidad para la reproducción.** En ratas gestantes, ibrutinib en dosis de 80 mg/kg/día se asoció a un aumento de las pérdidas posteriores a la implantación y a un aumento de las malformaciones viscerales (corazón y grandes vasos) y a variaciones esqueléticas con un margen de exposición de 14 veces el AUC obtenido en pacientes tratados con una dosis diaria de 560 mg. En una dosis ≥ 40 mg/kg/día, ibrutinib se asoció a una disminución de los pesos letales (cociente de AUC $\geq 5,6$ en comparación con la dosis diaria de 560 mg en pacientes). En consecuencia, el NOAEL fetal fue de 10 mg/kg/día (aproximadamente 1,3 veces el AUC de ibrutinib a una dosis diaria de 560 mg) (ver sección 4.6). En conejos gestantes, ibrutinib a dosis de 15 mg/kg/día o mayor se asoció a malformaciones esqueléticas (esternón fusionado) e ibrutinib a dosis de 45 mg/kg/día se asoció a un aumento de las pérdidas posteriores a la implantación. Ibrutinib causó malformaciones en conejos a dosis de 15 mg/kg/día (aproximadamente 20 veces la exposición (AUC) en pacientes con LCM administrado 560 mg diarios de ibrutinib y 2,8 veces la exposición en pacientes con LLC a MW que recibieron dosis de 420 mg al día). Consecuentemente, el NOAEL fetal fue de 5 mg/kg/día (aproximadamente 0,7 veces el AUC de ibrutinib a la dosis de 560 mg diarios) (ver sección 4.6). **Fertilidad.** No se observaron efectos sobre la fertilidad o capacidad reproductiva en ratas macho o hembra hasta la máxima dosis ensayada, 100 mg/kg/día (DHE 16 mg/kg/día). **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Núcleo de los comprimidos: Sílice coloidal anhidra, Croscarmellose sódica, Lactosa monohidrato, Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina, Povidona, Lauril sulfato de sodio (E487). Recubrimiento con película, IMBRUVICA 140 mg comprimidos recubiertos con película e IMBRUVICA 420 mg comprimidos recubiertos con película. Macrocag. Alcohol polivinílico. Talco. Dióxido de titanio (E171). Óxido de hierro negro (E172). Óxido de hierro amarillo (E172). IMBRUVICA 280 mg comprimidos recubiertos con película. Macrocag. Alcohol polivinílico. Talco. Dióxido de titanio (E171). Óxido de hierro negro (E172). Óxido de hierro rojo (E172). IMBRUVICA 560 mg comprimidos recubiertos con película. Macrocag. Alcohol polivinílico. Talco. Dióxido de titanio (E171). Óxido de hierro rojo (E172). Óxido de hierro amarillo (E172). **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 2 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Blistar de dururo de polivinilo (PVC) laminado con poliduro fluorouretileno (PCTFE)/aluminio de 14 comprimidos recubiertos con película en un estuche de cartón. Cada envase contiene 2 estuches (28 comprimidos recubiertos con película). Blistar de dururo de polivinilo (PVC) laminado con poliduro fluorouretileno (PCTFE)/aluminio de 10 comprimidos recubiertos con película en un estuche de cartón. Cada envase contiene 3 estuches (30 comprimidos recubiertos). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Presentaciones y precios.** IMBRUVICA 140 mg, 30 comprimidos recubiertos con película, Precio industrial notificado: PVL 2.194,38 €; PVP: 2.250,29 €. PVP IVA: 2.340,30 €. IMBRUVICA 280 mg, 30 comprimidos recubiertos con película, Precio industrial notificado: PVL 4.388,75 €; PVP: 4.444,66 €. PVP IVA: 4.622,45 €. IMBRUVICA 420 mg, 30 comprimidos recubiertos con película, Precio industrial notificado: PVL 6.583,13 €; PVP: 6.639,04 €. PVP IVA: 6.904,60 €. IMBRUVICA 560 mg, 30 comprimidos recubiertos con película, Precio industrial notificado: PVL 8.777,50 €. PVP: 8.833,41 €. PVP IVA: 9.186,75 €. **Condiciones de prescripción y dispensación.** Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. **6.6 Precauciones especiales de eliminación.** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Janssen-Gilg International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beers, Bélgica. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** IMBRUVICA 140 mg comprimidos recubiertos con película: EU/1/14/945/007 - 28 comprimidos (2 estuches de 14); EU/1/14/945/008 - 30 comprimidos (3 estuches de 10); IMBRUVICA 280 mg comprimidos recubiertos con película: EU/1/14/945/009 - 28 comprimidos (2 estuches de 14); EU/1/14/945/010 - 30 comprimidos (3 estuches de 10); IMBRUVICA 420 mg comprimidos recubiertos con película: EU/1/14/945/011 - 28 comprimidos (2 estuches de 14); EU/1/14/945/005 - 30 comprimidos (3 estuches de 10); IMBRUVICA 560 mg comprimidos recubiertos con película: EU/1/14/945/012 - 28 comprimidos (2 estuches de 14); EU/1/14/945/006 - 30 comprimidos (3 estuches de 10). **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 21 Octubre 2014. Fecha de la última renovación: 25 Junio 2019. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 08/2020. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. **Las indicaciones de LLC en primera línea en combinación con obinituzumab y en combinación con rituximab y en MW en combinación con rituximab están pendientes de financiación.**



FARMACIA

Más de 4.200 farmacéuticos ya se han formado, o están en ello, sobre test COVID

Madrid mete prisa a Sanidad para que se pronuncie: "Estamos perdiendo el tiempo; nos urge una respuesta"

ALBERTO CORNEJO
Madrid

Más de 4.200 farmacéuticos comunitarios de toda España se han formado —o se encuentran en ello— en la realización de test diagnósticos de COVID-19. Con este compromiso por la formación, la profesión responde así por adelantado a la posibilidad —ya planteada por varias CC.AA— de que en las farmacias comunitarias se lleven a cabo pruebas de COVID-19 dentro de los cribados comunitarios.

Los cerca de 4.200 farmacéuticos implicados en la formación sobre test COVID corresponden a los profesionales inscritos en el curso de pruebas rápidas para la detección del coronavirus SARS-CoV-2 ofrecido desde mayo (en plena primera ola de la pandemia) por la Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria (SEFAC).

En concreto, 1.500 de ellos realizaron la primera edición de este curso —cuando el acceso estaba reservado a socios de Sefac—. Ahora, más de 2.700 se han inscrito a la segunda edición del curso, la cual, por la "situación excepcional que se está viviendo generada por la pandemia", indican desde Sefac, se ha abierto a cualquier farmacéutico comunitario.

La nueva edición actualizada y ampliada del curso 'Test de detección del coronavirus SARS-CoV-2' incorpora todas las novedades producidas desde mayo —fecha de la primera edición— hasta ahora en materia de COVID-19 y pruebas de detección. Así, el temario del curso no se queda solo en la actualización de contenidos sobre los test de detección (ya sean de antígenos o anticuerpos), sino que aborda también



La sociedad científica Sefac ofrece desde mayo un curso formativo sobre test de detección del coronavirus SARS-Cov-2.

otros aspectos más recientes relacionados con la infección por SARS-CoV-2 y la patología que provoca, COVID-19.

El curso, además, tiene solicitada la acreditación y contiene contenidos prácticos audiovisuales. El objetivo es que todos los farmacéuticos comunitarios interesados puedan disponer de la formación específica necesaria para estar en disposición de colaborar en las estrategias de detección precoz del

SARS-CoV-2 que puedan implementar las autoridades sanitarias.

Madrid: 1.700 profesionales listos

Respecto a la Comunidad de Madrid, una de las CC.AA que esperan el "ok" del Ministerio para realizar test de antígenos en farmacias, ya habría más de 1.700 profesionales predispuestos para la formación previa, basada en el curso de Sefac con el apoyo del COFM, de cara a obtener la certificación colegial para el servicio.

Este paso es complementario al resto de requisitos que deben cumplir las boticas para la prestación de este servicio (espacios, seguridad, circuito COVID, horarios, etc.) que recoge el plan presentado por el Gobierno madrileño al Ministerio.

Cabe recordar que tanto Comunidad de Madrid como Murcia remitieron sus "planes detallados" al Ministerio el pasado 27 de noviembre. Frente al compass de espera que está suponiendo la (lenta) espera al pronunciamiento de Sanidad —, el consejero de Sanidad madrileño, Enrique Ruiz Escudero, insiste en reclamar una contestación con "celeridad" y se confía en que será positiva. "Enviamos un documento bien pensado; al detalle"; ha insistido.

También el viceconsejero de Salud Pública de Madrid, Antonio Zapatero, insistía el 4 de diciembre en esta necesidad: "Hace una semana que retemos la propuesta. Queremos hacer un llamamiento porque nos urge tener una respuesta lo más pronto posible. Estamos perdiendo el tiempo para aumentar el nivel de cribados en la región", expuso en una comparencia.

El COFM no permitirá hacer test sin autorización oficial

El Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid (COFM) ha informado a través de un comunicado que no permitirá la dispensación o la realización de test rápidos para detectar la COVID-19 en las farmacias si no cuentan con la autorización de las autoridades sanitarias. De este modo, la corporación farmacéutica madrileña remitirá a su Comisión Deontológica cualquier actuación farmacéutica unilateral que se produzcan en relación a ello. Esta decisión llega tras el caso que se conoció en los últimos días sobre una oficina de farmacia de la capital de la región en la que se vienen realizando estas pruebas. Así, el COFM ha comunicado a la Comisión Deontológica que inicie el expediente informativo sobre este caso. El Colegio de Farmacéuticos de Madrid recuerda en este aspecto que no consentirá ninguna actuación unilateral por parte de sus colegiados que perjudique el proceso abierto para aprobar con garantía y seguridad la realización de test en farmacias, "por mucho que exista una creciente demanda social para acceder a este tipo de pruebas rápidas en establecimientos sanitarios como las oficinas de farmacia".



Las farmacias de Francia realizan 3,3 millones de vacunaciones frente a gripe en 50 días

Los farmacéuticos franceses ya se han ofrecido para administrar las vacunas frente a la COVID-19

ALBERTO CORNEJO

Madrid

Las farmacias de Francia ya han realizado, en su conjunto, más de 3,3 millones de vacunaciones frente a la gripe desde que arrancó la campaña el pasado 13 de octubre. Respecto a las dispensaciones de dosis en estos establecimientos — sean o no administradas en ellas— ya se han superado los 11 millones de unidades, según informan las principales entidades representativas de la farmacia (como el sindicato FSPF).

Como informó EG, solo el primer día de campaña se realizaron 400.000 vacunaciones en la red de boticas y se dispensaron otras 2,2 millones de dosis. Cabe destacar que, debido a esta alta demanda de la sociedad, la red de farmacias galas viene padeciendo situaciones de desabastecimiento de vacunas frente a la gripe, lo que ha llevado a solicitar al Estado que libere dosis del stock nacional con destino a estos establecimientos. Una petición que ha sido atendida y por la cual en próximos días la red de farmacias recibirá en torno a 700.000 nuevas dosis.

Ahora bien, el Ministerio de Salud ha pedido que este nuevo lote se siga destinado a la población de riesgo y colectivos vulnerables. En concreto, el Gobierno francés había establecido una primera fase de la campaña de vacunación destinada a estos colectivos la cual finalizaba el pasado 30 de noviembre (cuando se iniciaría el periodo de inmunización a la



población general). Sin embargo, en una carta remitida por el propio ministro de Salud, Oliver Veran, a las Órdenes de las Profesiones Sanitarias —equivalentes a los Consejos Generales en España—, les pide que "continúen reservando hasta finales de diciembre las prescripciones y dispensaciones (administraciones) de dosis de vacunas a los grupos objetivo". "Continúen llevando esta estrategia de priorización como hasta ahora", insiste el ministro de Salud galo.

Ofrecimiento frente a la COVID-19

De vuelta a los datos de vacunaciones en farmacias, el presidente del sindicato galo FSPF, Philippe Besset, ha indicado que "las cifras de vacunación antigripal muestran que las farmacias se han convertido en un lugar imprescindible para la prevención de enfermedades infecciosas".

Por ello, desde este sindicato se considera que la red de farmacias podría jugar este mismo (importante) papel res-

pecto a la próxima vacunación frente a la COVID-19. "Los farmacéuticos también están dispuestos a comprometerse con la vacunación contra la COVID-19, si las autoridades sanitarias así lo solicitan", ofrece Besset.

En este sentido, los Gobiernos de Reino Unido y Portugal ya han manifestado su interés en apoyarse en las farmacias comunitarias (que ya inmunizan frente a gripe) también para la próxima vacunación frente a la COVID-19.

La oferta de plazas FIR se reduce por primera vez desde 2015

ALBERTO CORNEJO

Madrid

La convocatoria 2020-2021 de Farmacéutico Interno Residente (FIR) ofertará 267 plazas, según el acuerdo alcanzado en el Pleno de la Comisión de Recursos Humanos del Sistema Nacional de Salud de este 1 de diciembre. Esta cifra (267) supone un descenso de seis plazas FIR (-3,3 por ciento) respecto a la convocatoria precedente (2019/2020), donde se ofertaron 273 vacantes. De hecho, las plazas de Farmacia son las únicas, junto a Biología, que presentan un descenso en la oferta para la nueva Formación Sanitaria Especializada.

La reducción en el número de plazas FIR para la nueva convocatoria rompe la tendencia alcista que se venía experimentando desde 2015, y que había generado un incremento global en el último lustro del 27 por ciento en las vacantes ofertadas — de 215 a 273— y 'recupera' la oferta de la convocatoria 2018-2019 (267 plazas).



La oferta de plazas FIR para la convocatoria 2020-2021 es de 267 vacantes, 163 para FH.

De forma previa a esta decisión, ya se conocía que el examen FIR tendrá lugar el próximo 27 de marzo. El objetivo del Ministerio de Sanidad pasa porque los nuevos profesionales sanitarios en formación se in-

corporen a las tareas de la atención que prestan los servicios de salud de las comunidades autónomas antes de lo establecido en la convocatoria vigente, afectada por la epidemia de COVID-19.

Tras conocerse esta rebaja de plazas, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) ha remitido una carta a Vicenç Martínez, Director General de Ordenación Profesional solicitándole la adecuación de la oferta a las necesidades actuales y de futuro del Sistema Nacional de Salud. Y también se ha dirigido la Sociedad a Mercedes Pérez de Miguel, Directora General de Profesionales de la Junta de Castilla y León, ya que, en clave regional preocupa la "alarmante" disminución de plazas (6) en esta región.

Desde la SEFH se entiende que "limitar el número de plazas no responde a las necesidades asistenciales actuales, ya que hay limitación de especialistas en Farmacia Hospitalaria para su contratación, y se prevé que su necesidad aumente", argumenta en el escrito Olga Delgado, presidenta de la SEFH.

"Nuestra preocupación es máxima ante la gran necesidad de disponer de profesionales bien formados. Limitar la formación de una profesión es cortar las posibilidades de su desarrollo futuro", cree.



Test del VIH en farmacias: el cribado comunitario que inició el camino

EG repasa los programas de detección del SIDA a través de boticas en 6 CC.AA

ALBERTO CORNEJO
Madrid

Ahora que se valora la posible realización en las farmacias comunitarias de test rápidos de detección de COVID-19, conviene destacar que la participación de la red de boticas en cribados comunitarios no es nueva. Ni mucho menos. Hace más de una década que, por ejemplo, en las farmacias españolas de varias regiones se llevan a cabo pruebas rápidas de detección del VIH, en colaboración con las Administraciones y con resultados exitosos.

Con motivo de la conmemoración este 1 de diciembre del Día Mundial del SIDA, el Consejo General de Farmacéuticos ha presentado el documento ¿Qué puede ofrecer la farmacia comunitaria en relación a la infección por VIH?, en el que se destacan las 10 principales acciones que los farmacéuticos comunitarios llevan a cabo en este ámbito.

Por ejemplo, respecto a los programas de detección del VIH a través de farmacias que están vigentes en seis regiones — Asturias, Castilla y León, Cantabria, Cataluña, Islas Baleares, País Vasco y

Ceuta, con la participación en total de 275 farmacias—, a lo largo de 2019 se realizaron 6.802 pruebas rápidas; que se suman a la dispensación de test de autodiagnóstico que ofrecen la red de 22.102 farmacias desde hace tres años.

Test VIH: balance histórico

En el cómputo histórico, en País Vasco, CC.AA que implantó este programa de forma pionera en España, se han realizado desde marzo de 2009 hasta la actualidad un total de 29.644 test rápidos. La prevalencia del total de resultados positivos en el conjunto del periodo es del 0,9 por ciento (257). Respecto a este 2020, la cifra de pruebas en las 70 farmacias vascas participantes se sitúa en 792. Como no podía ser de otro modo, la pandemia de la COVID 19 también ha afectado a este programa, en el que se venían realizando más de 2.000 pruebas al año. El impacto en la atención presencial de todo el sistema sanitario también ha alcanzado a las farmacias, que en este periodo han priorizado otros servicios que no implicaban contacto directo con el usuario.

Respecto a otras CC.AA que han ofre-

cido datos particulares, como es Castilla y León, se han realizado un total de 9.859 pruebas de detección (con 15 positivos) desde el inicio del programa en el que participan 16 farmacias. Cabe recordar que cuando se detecta un posible positivo en la farmacia, ese ciudadano recibe, si así lo desea, asesoramiento sobre los recursos disponibles en materia de VIH y se derivará al sistema sanitario.

Documento sobre VIH del CGCOF

De vuelta al documento presentado por el Consejo General, repasa las actividades asistenciales que desarrollan las farmacias en relación con la prevención y el abordaje de la persona VIH-positivo, paciente que además de tratamiento antirretroviral, necesita de otros medicamentos para otras patologías que se le dispensan desde las boticas.

Así, en el ámbito de la prevención los farmacéuticos promueven intervenciones de educación sanitaria y promoción de la salud, y contribuyen a minimizar el riesgo de transmisión con programas de intercambio de jeringuillas y provisión de material estéril de inyección para usuarios de drogas por vía parenteral. La detección precoz desde la farmacia es así una constatación mediante la realización de pruebas rápidas en programas autonómicos y la dispensación del autotest.

En palabras de Jesús Aguilar, presidente del CGCOF "la cercanía y accesibilidad de las farmacias favorecen los labores de prevención que lleva a cabo con el VIH; pero además los servicios que ofrecen las farmacias de detección precoz y seguimiento están contribuyendo sin duda a minimizar el impacto, normalizar la situación de estos pacientes y mejorar su calidad de vida".

Los farmacéuticos colaborarán para ampliar la capacidad asistencial

MÓNICA GAIL
Madrid

Todos los profesionales sanitarios están volcados en la salud de sus pacientes pero, en ocasiones, la falta de comunicación entre los propios profesionales puede ser un hándicap a la hora de cumplir su objetivo. Para solventar este problema, la Comisión de Buenas Prácticas del Consejo General de Farmacéuticos (CGCOF) ha publicado un nuevo procedimiento con recomendaciones para fomentar la colaboración entre farmacéuticos de distintos niveles asistenciales y el resto de profesionales de la salud.

El documento pretende garantizar la continuidad asistencial a través del establecimiento una sistemática de colaboración que facilite una comunicación fluida y rápida entre los profesionales sanitarios, e impulsar proyectos conjuntos interdisciplinares centrados en el paciente.

Fomentar canales de comunicación

El presidente del CGCOF, Jesús Aguilar, ha declarado que si los farmacéuticos quieren ampliar la capacidad asistencial del sistema sanitario es "fundamental" contar con la colaboración de la red de 53.000 farmacéuticos que trabajan en las más de 22.000 farmacias. "Para ello, se necesita fomentar la existencia de sistemas y canales de comunicación que permitan la colaboración eficaz entre profesionales y niveles asistenciales", ha argumentado.

Asimismo, Aguilar ha añadido que desde el CGCOF apuestan por fortalecer el sistema sanitario y transformarlo hacia "un modelo más colaborativo, robusto, flexible y resiliente". "Tenemos una red de farmacias perfectamente conectada entre sí, y con el SNS, una conexión que debe pasar de ser únicamente administrativa a un modelo más innovador e integrador que permita trabajar de forma coordinada e integrada con el resto de los profesionales sanitarios", ha asegurado.

Coordinación entre profesionales

La coordinación entre los distintos profesionales sanitarios y entre distintos niveles asistenciales facilita, entre otras cosas, la educación sanitaria de los ciudadanos; la gestión de patologías crónicas; la detección proactiva de posibles problemas relacionados con el uso de los medicamentos; o la prevención de enfermedades.

Además, contribuye a resolver con agilidad incidencias administrativas que pudieran dificultar la dispensación de medicamentos en la farmacia comunitaria.

Iniciativas de la Farmacia Comunitaria en relación el VIH

- Servicio de Dispensación de medicamentos y productos sanitarios
- Servicio de Adherencia Terapéutica
- Servicio de Indicación Farmacéutica
- Servicio de Seguimiento Farmacoterapéutico
- Identificación de signos/síntomas de alarma en personas VIH-positivo
- Detección de enfermedades de transmisión sexual ocultas/no diagnosticadas
- Medidas de minimización del riesgo de transmisión
- Diagnóstico precoz de la infección por VIH
- Dispensación de productos sanitarios para el autodiagnóstico del VIH
- Intervenciones de educación sanitaria y promoción de la salud

Núm. 05 | 2020

Evolución del crecimiento de la demanda anual de farmacia: Melilla y Ceuta

29 años de compromiso con todos los farmacéuticos

900 115 765 • 602 115 765
www.farmaconsulting.es



La farmacia de Ceuta y Melilla, al alza

● En el último año, 10 nuevos demandantes se interesaron por la farmacia de la región

En total, 650 inversores están interesados en comprar farmacia en Ceuta y Melilla. En el último año 10 nuevos demandantes mostraron su interés por las oficinas de farmacia de estas ciudades.

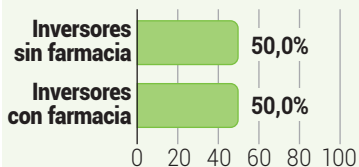
Por provincia de residencia destacan los inversores de Madrid, con un total de 4, que representan el 40 por ciento de las compras. Le sigue Barcelona, con un total de 2 interesados.

Al observar la distribución por sexo, las mujeres fueron las más interesadas en comprar farmacia, con el 80 por ciento de las demandas frente al 20 por ciento de las realizadas por los hombres. Por edad, destacan los inversores de entre 40 y 50 años, que concentran el 40 por ciento de las demandas.

En cuanto a los tramos de facturación, las oficinas que oscilan entre los 300.000 y 700.000 euros aglutinan un 38 por ciento de la demanda. Por último, la mitad de los interesados eran titulares de una oficina de farmacia en el momento de la solicitud.

La próxima semana, la evolución del crecimiento de demanda de la provincia de Guadalajara.

Inversores en función de su titularidad



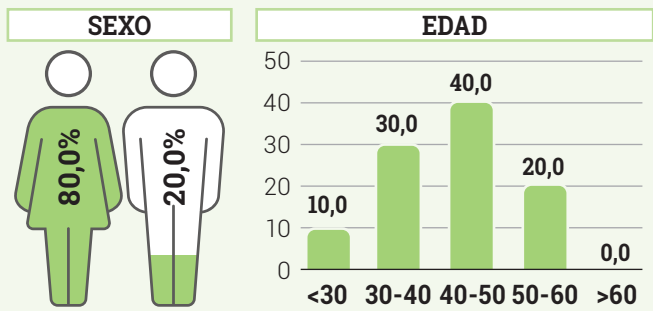
Evolución de la demanda de farmacia en Melilla y Ceuta desde 2011

Datos del 01/11/19 al 01/11/20

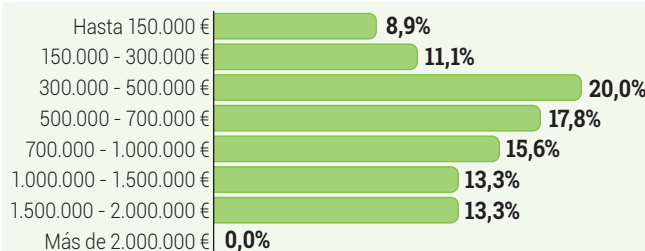


Farmaconsulting conoce a 650 inversores interesados en comprar farmacia en Ceuta y Melilla. En el último año, 10 nuevos inversores se pusieron en contacto para comprar farmacia.

Clasificación de los inversores por edad y sexo

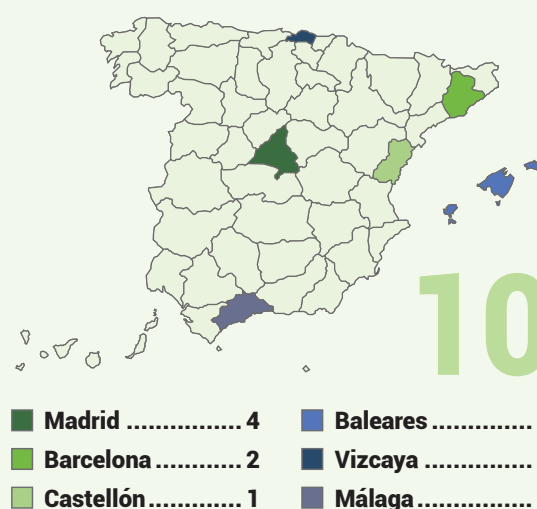


Inversores por tramos de facturación



El 38% de las demandas se concentraron en farmacias de 300.000€ a 700.000€ de facturación.

Provincia de residencia



El 100% de las nuevas solicitudes de demanda de farmacia en Ceuta y Melilla las realizaron los inversores no residentes. Por ello es importante, contar con una empresa que tenga conocimiento total del mercado.

ATRÉVETE

Llevas toda la vida dedicándote al cuidado de los demás. Has estado en primera fila en esta pandemia, y es el momento de pensar en ti, en los tuyos y en tu patrimonio. **Atrévete** con la seguridad que te ofrece **FARMACONSULTING** siendo líderes en transacciones con más de 6000 familias de farmacéuticos satisfechos.

LLámanos al 900 115 765
Escríbenos a info@farmaconsulting.es
www.farmaconsulting.es

FARMACONSULTING
Sabemos cómo te sientes

INDUSTRIA

La Efpia advierte de los retrasos en acceso de una evaluación 'caso por caso'

La patronal europea critica puntos relativos a la evaluación incluidos en la Estrategia Farmacéutica de la UE

NIEVES SEBASTIÁN
Madrid

Esta semana, los ministros de Sanidad de la Unión Europea se reunían en el marco del Consejo EPSCO para abordar la Estrategia Farmacéutica Europea. En relación a esta reunión, la patronal de la industria farmacéutica en Europa (Efpia) manifiesta su satisfacción por algunos puntos abordados, así como su preocupación por algunos aspectos incluidos en el plan.

Primeramente, desde la patronal coinciden con muchas de las opiniones compartidas por los Estados miembros; aquí, acogen de manera positiva aquellas propuestas de la Comisión Europea para fortalecer la capacidad de Europa para responder ante futuras amenazas para la salud pública. En este punto, respaldan la idea de reforzar instituciones como la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y el Centro Europeo de Control de Enfermedades (ECDC). También acogen positivamente la propuesta de crear una Autoridad de Respuesta a Emergencias Sanitarias de la UE.

Soluciones colaborativas

Por otra parte, critican aspectos como que los debates sobre la estrategia no estuvieran abiertos al público. En esta línea, les preocupa que a pesar de que este plan de acción cuente con propuestas encaminadas a mejorar el ecosistema europeo de investigación, fabricación y bio-reparación, las medidas incluidas puedan hacer que Europa siga quedando atrás respecto a otras regiones del mundo en términos de generación de innovación.

En concreto, aluden a la posibilidad de que los países se adhieran a la evaluación conjunta únicamente en los casos que les beneficie.



El principal motivo por el que señalan critican este punto, es su repercusión en el acceso de pacientes europeos a diagnósticos, tratamientos y vacunas. Y es que, indican, que tanto la Efpia como la CE comparten el objetivo de reducir las inequidades y eliminar las barreras en el acceso; pero, para ello, consideran que hay que buscar soluciones colaborativas basadas en los puntos de acuerdo. Desde su perspectiva, consideran que este planteamiento sería más eficaz y menos negativo, que el sistema de incentivos incluido en la Estrategia Farmacéutica. El objetivo común, determinan, debe ser apoyar la investigación y desarrollo de tratamientos en términos de seguridad y eficacia.

Respecto al reglamento europeo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (HTA), la Efpia expone un posible problema que se puede dar. Temen que el compromiso por adoptar una evaluación única desemboque en un sistema de evaluaciones ineficaz que retrase todavía más el acceso de los pacientes. Añaden que, en un momento de cambio de paradigma en tratamiento, hay que poner medios para que las evaluaciones conjuntas funcionen con certeza y agilidad. Concluyen, que ahora más que nunca, Europa debe aportar coherencia sobre evidencia clínica que favorezca el acceso y repercuta positivamente en los sistemas sanitarios.

Barreras en el acceso a la innovación

Con todo esto, la directora general de la Efpia, Nathalie Moll, afirma que "un sistema impredecible en el que los Estados miembros deciden caso por caso si se comprometen a utilizar evaluaciones conjuntas y de qué manera, no facilitará un acceso más eficiente; lo retrasará aun más. Esto, puede crear barreras administrativas y reglamentarias innecesarias para el acceso de los pacientes".

Además, Moll apunta que "en estas circunstancias, puede ser mejor retrasar la implementación de un proceso permanente para la producción conjunta de evaluaciones clínicas que comprometan la toma de decisiones nacionales. Así, hasta que se logre confianza en las evaluaciones clínicas conjuntas, los Estados miembro y las empresas han de tener derecho a decidir su participación en una evaluación caso por caso". En palabras de la Moll "lo que todos buscamos es un sistema que mejore la disponibilidad de tecnologías innovadoras para los pacientes". Por ello, considera que "los retrasos, inconsistencias y duplicaciones no deberían ser una opción".

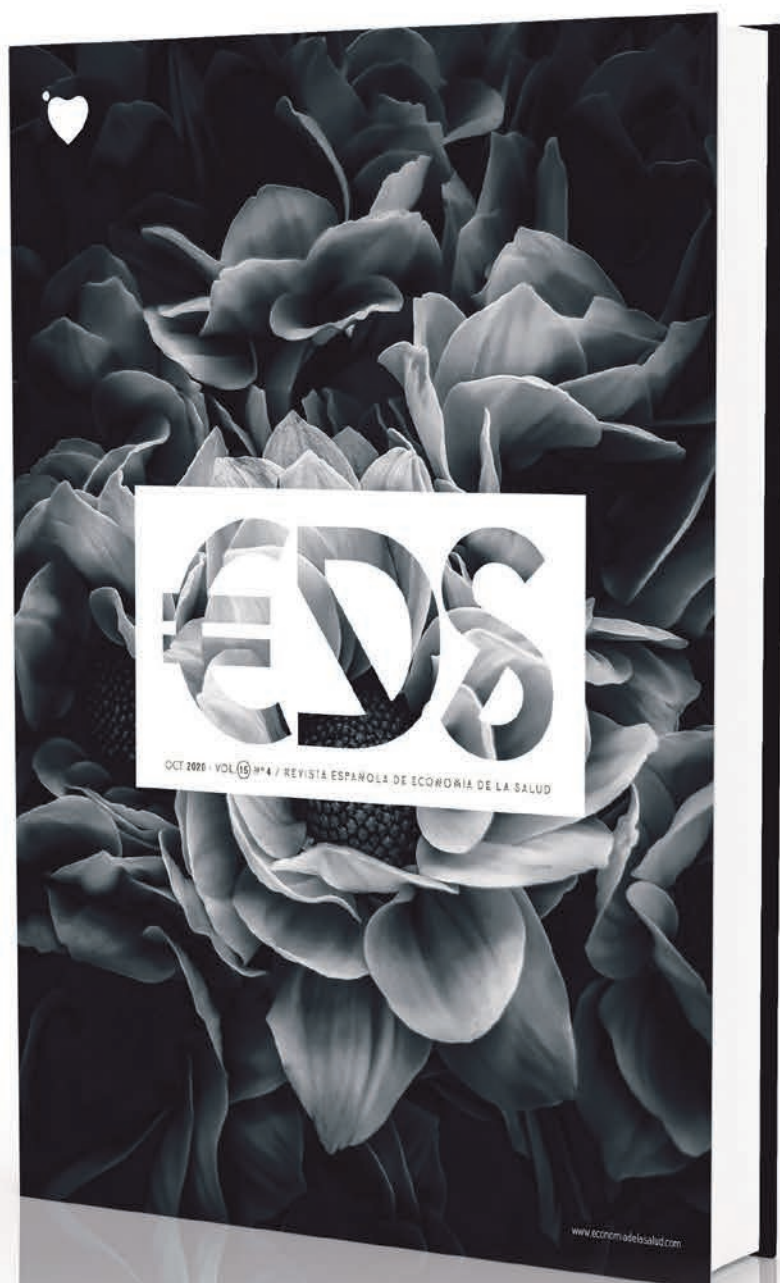
Desde la Efpia advierten también de los riesgos emergentes que se pueden derivar de este proceso de evaluación; a este, lo definen como "difícil, aislado y desequilibrado" y plantean que puede conllevar "desacuerdos y retrasos". Para preservar el espíritu colaborativo europeo en la evaluación conjunta, piden que se diseñe un proceso dirigido crear informes de evaluación conjunta de alta calidad. Así se lograría que los decisores de cada país pudieran adoptarlos con facilidad. El objetivo, aseveran, es simplificar los requisitos necesarios para generar evidencia, reducir la duplicación de resultados y mejorar la previsibilidad, poniendo a los pacientes en el centro.

Illa y sus homólogos de la UE abordan la Estrategia Farmacéutica europea en el marco del Consejo EPSCO

- El ministro de Sanidad, Salvador Illa, participaba esta semana en una reunión telemática con sus homólogos de los países de la Unión Europea, en el marco del Consejo EPSCO.
- En el encuentro se abordaba la Estrategia Farmacéutica europea, elaborada por la Comisión Europea. Entre sus objetivos, está el asegurar que los pacientes tienen acceso a medicamentos innovadores y asequibles.
- El ministro reivindicaba que se produzca un equilibrio entre la industria y la competitividad del mercado, apostando por crear una Europa atractiva para los fabricantes de medicamentos y principios activos, así como para la industria farmacéutica en general.
- Por último, Illa defendía la necesidad de asegurar que los mismos requisitos y estándares que se demandan a la fabricación en la UE sean exigidos a los fabricantes situados en terceros países.



REVISTA ESPAÑOLA DE ECONOMÍA DE LA SALUD



VOL. 15 Nº 4
OCT 2020

- Profarma: la competitividad industrial, en el eje de la reconstrucción.
- Precio, financiación y acceso: el triángulo de la innovación.
- Autorizaciones *fast track*: ¿Cómo cerrar el círculo entre investigación y autorización?
- Depresión y suicidio: un coste socioeconómico que obliga a pasar a la acción.
- Entrevista a **Encarnación Cruz**, directora general de la Asociación Española de Biosimilares (BioSim)
- COVID-19: ¿Es posible alcanzar la inmunidad de rebaño?
- El impacto de la COVID-19 tras la enfermedad: secuelas y experiencia clínica en España.
- **Artículo original**: ¿Qué resultado económico y cuantificable se puede obtener de la puesta en marcha de un proyecto de sostenibilidad medioambiental?

Ya disponible en economidelasalud.com
En papel a suscriptores cualificados*

*Socios de ISPOR, AES, parlamentarios de comisiones de sanidad, altos cargos sanitarios, gerentes de hospital y sociedades científicas.

Con el patrocinio de:



Reino Unido autoriza la comercialización de la vacuna de Pfizer y BioNTech contra la COVID-19

Con los datos disponibles, la MHRA determina que cumple con los criterios de eficacia, seguridad y calidad

NIEVES SEBASTIÁN

Madrid

El Gobierno de Reino Unido ha comunicado que autoriza la comercialización de la vacuna de Pfizer y BioNTech contra la COVID-19; con esta decisión, se convierte en la primera vacuna autorizada contra esta enfermedad. Esta decisión ha sido tomada por consejo independiente de la MHRA (Agencia Regulatoria de Medicamentos y Productos Sanitarios de Reino Unido).

Desde el Departamento de Salud y Atención Social señalan que el Gobierno ha aceptado la recomendación de la MHRA de aprobar esta vacuna para su uso. Aun así, señalan que todavía quedan meses de rigurosos ensayos clínicos; también, que se realizará un análisis exhaustivo de los datos por parte de los expertos de la agencia regulatoria británica. Con los datos disponibles hasta ahora han determinado que la vacuna cumple estrictamente los criterios de eficacia, seguridad y calidad.

Asimismo, desde este departamento exponen que el Comité Conjunto de Vacunas e Inmunizaciones publicará en breve su consejo final para que los grupos prioritarios puedan recibir la vacuna. Entre estos se incluyen las personas que se encuentran en residencias de mayores; el personal sanitario y asistencial; las personas de mayor edad y aquellas vulnerables por motivos de salud.

Será a partir de la próxima semana cuando la vacuna comience a estar disponible en este país. Desde el Departamento de Salud señalan que el Sistema Nacional de Salud (NHS) de Reino Unido tiene décadas de experiencia en la implementación de programas de vacunación a gran escala; así, indican que el país pondrá en marcha todos los mecanismos necesarios para dar atención y apoyo a todas aquellas personas elegibles para la vacunación.



Por último, desde el gobierno británico indican que, para contribuir al éxito del programa de vacunación, es fundamental que todos los agentes cumplan su papel y respeten las restricciones. De esta manera, plantean, se podrá reducir en mayor medida la incidencia del virus. Esto será clave de cara a permitir que el NHS cumpla con su trabajo sin sobrecargas innecesarias. El Departamento de Salud ha concluido que "se darán más detalles en breve" para ver cómo se lleva a cabo esta operación.

Solicitud de autorización a la EMA

Por otra parte, la Agencia Europea del Medicamento ha recibido una autorización de comercialización condicional

(CMA) para la vacuna BNT162b2, desarrollada por Pfizer y BioNTech. Si la evaluación resulta positiva, la Agencia podría emitir una autorización de comercialización en las próximas semanas. Sin embargo, deben comprobar que los datos presentados son lo suficientemente sólidos en términos de seguridad y eficacia.

Esta aceleración de tiempos sólo es posible teniendo en cuenta que la EMA tenía incluida esta vacuna a un proceso de revisión continua. En esta fase, la Agencia ha evaluado los datos sobre la calidad de la vacuna (ingredientes, método de producción...) además de los resultados de los estudios de laboratorio. Asimismo, la EMA también ha analizado

los datos sobre eficacia y seguridad que se presentaron en las fases iniciales del estudio a gran escala que se está desarrollando.

Ahora, la EMA evaluará todos los datos con los presentados como parte de la solicitud formal de autorización de comercialización condicional. De la misma manera, la Agencia y sus comités científicos continuarán trabajando en la evaluación durante el periodo navideño. En el caso de que consideren que los datos son suficientes para emitir un veredicto, el Comité de Medicamentos para Uso Humano (CHMP) concluirá su evaluación durante una reunión extraordinaria programada para el 29 de diciembre como fecha límite.

COVID-19: Moderna solicita la autorización de emergencia para su vacuna ante la EMA y la FDA

NIEVES SEBASTIÁN

Madrid

La compañía biotecnológica Moderna anunciaba a principios de semana que iba a presentar la solicitud de autorización de emergencia para su vacuna contra la COVID-19 ante la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la Food and Drug Administration (FDA) de EEUU.

Desde Moderna explican que han tomado esta decisión tras conocer que el análisis de eficacia principal del estudio de Fase 3 de su vacuna candidato

ARNm-1273, que recopila 196 casos, registra una eficacia del 94,1 por ciento. Los datos de seguridad siguen recopilándose, y el estudio está siendo monitorizado por una Junta de Monitorización de Seguridad de Datos.

Estos datos provienen del estudio COVE, en Fase 3, que analiza los casos de COVID-19 confirmados entre los participantes a partir de dos semanas después de recibir la segunda dosis de la vacuna. Estos revelan una eficacia del 94,1 por ciento puesto que del total de 196 casos registrados, 185 pertenecen

al brazo de placebo, frente a 11 del grupo que recibió la vacuna. Se han detectado 30 casos graves en base al protocolo del análisis, asignándose todos ellos al grupo de placebo.

Datos por subgrupos

Al analizar estos datos por subgrupos, se ha observado que la eficacia de esta vacuna es constante, independientemente de la edad, el sexo, la raza o la etnia de las personas. Entre los 196 casos de COVID-19 se incluyen 33 adultos mayores de 65 años y 32 participantes

que se identifican como "pertenecientes a comunidades diversas".

Respecto al perfil de seguridad, este fue descrito en la anterior comunicación de resultados. Ahora, estos se han incluido en un proceso de revisión continua y no se han emitido nuevos datos sobre problemas de seguridad graves. Entre las reacciones adversas más comunes dolor en el lugar de la inyección, fatiga, mialgia, artralgia, dolor de cabeza y eritema / enrojecimiento en el lugar de la inyección. Las reacciones adversas solicitadas aumentaron en frecuencia y gravedad en el grupo de ARNm-1273 después de la segunda dosis.

Con todo esto, Moderna enviará los datos del estudio COVE a una publicación para su revisión por pares.

SAVE the DATE

BiC 2020

Más cerca que nunca



Este año la gala de entrega de los Premios BiC 2020 estará muy cerca, a solo un golpe de click en www.gacetamedica.com

Acompáñanos el próximo jueves **17 de diciembre**, a las **16:30 horas**, a conocer a los ganadores en nuestro programa especial de TV.

Porque premiar la excelencia, y a quienes la hacen posible, nunca fue tan importante.

¡No faltes!

Con el apoyo de:



Organizadores:



Secretaría Técnica:



